Sharon Moalem

LA METÀ MIGLIORE

La scienza che spiega la superiorità genetica delle donne



UTET


UTET

Biografia dell'autore

Sharon Moalem, medico e ricercatore di fama mondiale, è specializzato in neurogenetica e biotecnologie. Il suo lavoro ha portato alla scoperta di due malattie genetiche rare e di un antibiotico usato per trattare le infezioni da superbatteri. I suoi libri sono stati tradotti in più di trentacinque lingue. È autore, fra gli altri, di *Survival of the Sickest*, bestseller del "New York Times", e *L'eredità flessibile. Come i nostri geni ci cambiano la vita e come la vita cambia i nostri geni* (Feltrinelli, 2017), premiato da Amazon come Best Science Book of the Year.

Titolo originale: *The Better Half. On the Genetic Superiority of Women*
Traduzione dall'inglese: Eleonora Gallitelli

Copyright © 2020 by Sharon Moalem
All rights reserved

Published by arrangement with Farrar, Straus and Giroux, New York, and The Italian Literary Agency

Per l'edizione italiana:
© 2021, DeA Planeta Libri S.r.L.
Redazione: Via Inverigo, 2 – 20151 Milano

Prima edizione: marzo 2021

Prima edizione ebook: marzo 2021
ISBN: 978-88-511-9460-4

eBook realizzato da Punto Acuto
www.punto-acuto.it

Nessuna parte di questo volume può essere riprodotta, memorizzata o trasmessa in alcuna forma e con alcun mezzo, elettronico, meccanico o in fotocopia, in disco o in altro modo, compresi cinema, radio, televisione, senza autorizzazione scritta dall'Editore. Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto all'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941, n. 633.
Le riproduzioni per finalità di carattere professionale, economico o commerciale, o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi, corso di Porta Romana 108, 20122 Milano, e-mail info@clearedi.org e sito web www.clearedi.org

www.utetlibri.it
www.deaplanetalibri.it/

@utetlibri


@utetlibri


@Utetlibri

Sharon Moalem

LA METÀ MIGLIORE

La scienza che spiega la superiorità genetica delle donne

Traduzione di Eleonora Gallitelli

UTET

Indice

Introduzione

1. I fatti della vita

2. Resilienza.
Perché le donne sono più difficili da spezzare

3. Svantaggi.
Perché il cervello maschile è sfavorito

4. Vigore.
Perché le donne sono più longeve degli uomini

5. Superimmunità.
Costi e benefici della superiorità genetica

6. Benessere.
Perché la salute delle donne è diversa da quella degli uomini

Conclusione.
L'importanza dei cromosomi sessuali

Ringraziamenti

Nota dell'autore

Per la mia metà migliore

Mi impegno, con tutto il coraggio che mi è possibile ma non senza pudore, a trattare un tema in precedenza trascurato ma in nessun modo lontano dalla verità, ovvero la nobiltà e l'eccellenza del sesso femminile.

Heinrich Cornelius Agrippa,
Anversa, 16 aprile 1529[1]

[1] Heinrich Cornelius Agrippa von Nettesheim, "Mi impegno con tutto il coraggio", *Sulla nobiltà e l'eccellenza del sesso femminile*.

Introduzione

Partiamo da alcuni fatti comprovati: le donne sono più longeve degli uomini,[1] hanno un sistema immunitario più forte,[2] sono meno soggette ai disturbi dello sviluppo[3] e più inclini a vedere il mondo in una vasta gamma di colori,[4] e nel complesso reagiscono meglio al cancro. Le donne, per farla breve, sono più forti degli uomini in ogni fase della vita. Perché?

Una notte d'estate, dopo un grave incidente automobilistico, steso in un'ambulanza che sfrecciava verso l'ospedale mi fissai su questa domanda. Adagiato sulla barella e collegato ai monitor, mi ritrovai a riflettere su due eventi del passato di cui mi era rimasto un vivido ricordo. Uno risaliva a quando, da medico, avevo in cura i bambini prematuri del reparto di terapia intensiva neonatale; l'altro a dieci anni prima, quando, da neurogenetista, effettuai delle ricerche su persone entrate nell'ultima fase della loro vita. I due eventi sembravano in qualche modo collegati, ma non riuscivo a trovare il nesso.

Poi, nel caos del retro dell'ambulanza, ebbi un'epifania. Nella vita capita a tutti qualche evento che fa mettere in discussione certi assunti di base; i due episodi a cui pensai quella notte d'estate e poi il momento in cui quella mia intuizione si cristallizzò si riallacciano al ragionamento che porterò avanti in questo libro. La tesi centrale è la seguente: le donne sono geneticamente superiori agli uomini.

Quando cominciai a occuparmi di neurogenetica, cioè dello studio dei meccanismi genetici soggiacenti alle malattie degenerative, inaspettatamente mi trovai in difficoltà a reclutare un numero sufficiente di soggetti anziani sani disposti a partecipare. Avevo elaborato un

questionario di ricerca perfetto e disponevo di tutto il sostegno finanziario necessario, eppure spesso sorgeva qualche intoppo e continuamente mi ritrovavo a rimandare l'inizio della ricerca vera e propria perché non riuscivo a trovare volontari anziani sani confrontabili per sesso e per età. Il processo di reclutamento poteva richiedere anni.

Ma per fortuna c'era Sarah. Prossima ai novant'anni, munita di due anche di titanio e di un deambulatore, Sarah è inarrestabile. Il suo programma di attività settimanali prevede corsi di acquerello, nuoto e cardiofitness, per poi chiudersi in bellezza con una serata danzante. Come se non bastasse, quasi tutti i giorni Sarah partecipa agli incontri dei vari centri per anziani della città, fa parte di un'associazione di volontari che vanno in ospedale a far visita alle persone rimaste sole, senza parenti o amici con cui passare il tempo, e si dà il caso che sia anche mia nonna.

Spesso i miei familiari mi chiedono di parlare con lei per convincerla a rallentare il ritmo. Si preoccupano vedendola sempre indaffarata. La mia risposta è sempre la stessa: se sta bene è proprio perché è così attiva e perché trae una grande soddisfazione dalla sua quotidianità. Tra l'altro, se abbandonasse la sua vita sociale, io resterei a corto di volontari anziani per le mie ricerche.

Mia nonna cominciò ad aiutarmi a reclutare soggetti per i miei studi quasi vent'anni fa. Non esitava, inoltre, a darmi dei consigli. «Non troverai mai nessuno disposto a collaborare alle tue ricerche se continui a intimorirli con quel camice bianco e quel tesserino», mi disse. «Se fossi in te, cercherei di toglierli. Lo stesso vale per le infermiere: via i camici. Ci spaventano. Mi fanno pensare ai miei interventi chirurgici, e nessuno vuole pensare a cose del genere. Senza camice sembreresti una persona normale. Dopotutto, stai chiedendo alla gente di rivelarti qualcosa di

personale, il che non è poco. Vedrai, ci sono molte persone che vogliono essere d'aiuto.»

Le diedi ascolto e mollai il camice bianco. Fu una mossa vincente. Dopo una presentazione in abiti civili a un gruppo di potenziali volontari, ottenemmo un numero di partecipanti superiore alle nostre richieste. L'unico problema era che, anche qualora tutti i presenti in sala avessero accettato di partecipare, avremmo comunque avuto un'evidente carenza in uno specifico gruppo demografico. Non c'erano abbastanza uomini.

In media le donne anziane vivono dai quattro ai sette anni più a lungo rispetto agli uomini.[5] Questo divario di longevità diventa ancora più netto se ci si avvicina all'ultimo stadio del ciclo di vita umano. Superati gli ottantacinque anni, le donne diventano il doppio degli uomini. Tra i centenari, poi, il vantaggio delle donne è ancora più smaccato: su cento centenari attualmente in vita, *ottanta* sono donne e solo venti uomini.[1*]

Facciamo un balzo in avanti di dieci anni, a una sera di inizio autunno, quando le foglie cominciavano appena a cambiare colore. Dall'ospedale mi convocarono nel reparto di terapia intensiva neonatale. Rebecca, l'infermiera di turno, si avvicinò al lavandino per informarmi di due prematuri che erano ricoverati da qualche giorno. I gemelli fraterni Jordan ed Emily erano nati di venticinque settimane, più di tre mesi prima della data prevista. Indossai un camice pulito, guanti azzurri in nitrile e una mascherina, perché l'ultima cosa che serviva a quei bambini era l'esposizione ai germi che inavvertitamente potevo essermi portato dietro dall'atrio dell'ospedale, dove mi ero seduto per qualche minuto prima che squillasse il cercapersone.

Rebecca, che all'epoca aveva circa sessant'anni, faceva parte del personale ospedaliero da più di trenta e, malgrado gli orari pesanti e il duro lavoro nel reparto, sembrava molto più giovane della sua età. Aveva

una voce e un modo di fare che suonavano rassicuranti anche nelle situazioni più gravi. Quasi tutto il personale sanitario, medici compresi, spesso si rimetteva al suo giudizio quando si trattava di modificare un piano di assistenza medica per i pazienti più piccoli. Capoinfermiera in un'unità di terapia intensiva neonatale di livello 4, attrezzata per fornire il più alto grado di assistenza, Rebecca sapeva come trattare i prematuri. E ciò che mi disse quella sera cambiò il corso delle mie ricerche e in generale della mia vita.

Fortunatamente sono in pochi a sperimentare le difficoltà che devono superare questi neonati solo per arrivare alla fine della giornata. Fragili e piccini, si trovano a lottare per la sopravvivenza nella solitudine di minuscole casette semitrasparenti, le incubatrici, una sorta di uteri artificiali che offrono ai bambini un ambiente controllato finché non sono abbastanza grandi e forti da poterne fare a meno.

I reparti di terapia intensiva neonatale di livello 4 di solito ospitano i nati prematuri più piccoli e più malati. Molte delle incubatrici in uso hanno un sistema di filtrazione dell'aria che riduce il rischio di infezioni proteggendoli dal mondo esterno. Le incubatrici garantiscono inoltre il giusto livello di umidità dell'aria. Quando i bambini nascono molto prima del tempo, spesso la loro pelle non ha ancora finito di formarsi e non riesce a fornire una barriera sufficiente contro la disidratazione.

Sui pochi preziosi esserini che occupano queste gabbie di plexiglas viene investito un immenso capitale tecnologico e umano. Infermiere, medici e parenti sono coinvolti in una lotta costante per tenerli in vita, per aiutarli a crescere sani e forti.

Non ci si abitua mai ai rumori delle attrezzature del reparto. Il ronzio delle ventole, il brusio dei monitor e di tanto in tanto un allarme così assordante da disorientare anche il personale medico più avanzato. Non

stupisce che alcuni studi abbiano dimostrato come lo spettacolo di luci e suoni della medicina moderna possa avere un impatto negativo sulla salute dei neonati prematuri (problema che i medici stanno cercando di risolvere).[6]

Il mio ingresso in questi reparti era stato duro e repentino, prima come studente di medicina, poi come medico. Le mie giornate oscillavano tra meraviglia e terrore assoluto, due emozioni spesso provate in rapida successione l'una dopo l'altra o addirittura contemporaneamente.

Per lo più, però, si resta in attesa. Nonostante tutti i progressi compiuti negli anni dalla medicina, è ancora il tempo ciò di cui questi corpicini hanno più bisogno. La loro non è una corsa, anzi: per poter giungere a maturazione, il sistema biologico dei neonati si prende tutto il tempo necessario. Naturalmente finiscono nel reparto di terapia intensiva per le motivazioni più svariate, ma in molti casi il parto prematuro danneggia il cervello e i polmoni, il cui sviluppo dura più a lungo rispetto a quello degli altri organi.

Spesso una delle maggiori sfide che i prematuri più piccoli devono affrontare, da cui dipende la loro sopravvivenza, riguarda proprio il livello di sviluppo dei polmoni.[7] I polmoni devono imparare molto prima del previsto ad acquisire ossigeno e rilasciare anidride carbonica a un ritmo abbastanza veloce per mantenere in vita il neonato. Ancora non sappiamo perché alcuni bambini nascano prematuramente, ma per fortuna, con il tempo, abbiamo sviluppato interventi più efficaci per aumentare le probabilità di sopravvivenza.[8]

Regolare la temperatura corporea e tenere sotto controllo i trilioni di microbi sempre a caccia di un facile obiettivo può risultare uno sforzo eccessivo per certi prematuri. È un miracolo che questi bambini, separati dall'involucro protettivo dell'utero molto prima che siano pronti ad

affrontare le sfide del mondo esterno, riescano a sopravvivere nei mesi precedenti alla data prevista del parto. Eppure sopravvivono. Infiniti sono gli eventi da cui può dipendere la vita o la morte di un neonato prematuro, dall'età gestazionale raggiunta al momento del parto a un dosso imprevisto sulla strada. E, a sorpresa, tra gli indicatori più importanti di un potenziale successo a fronte delle violente avversità della vita, come avrei scoperto di lì a poco, vi è un fattore semplicissimo.

Dopo che ebbi esaminato Jordan e Emily, Rebecca mi guidò attraverso un lungo corridoio fino a una stanza dove potei parlare con i loro genitori con tranquillità. Spesso negli ospedali manca uno spazio fisico in cui far accomodare le famiglie in ansia. Per fortuna noi avevamo una stanza apposita.

Mi sedetti per illustrare il nostro piano di assistenza per i gemelli a Sandra e Thomas, che vollero parlarmi del loro percorso genitoriale. Dopo vari tentativi infruttuosi con stimolazioni ormonali e persino con la fecondazione in vitro, stavano per abbandonare l'idea di avere figli.

Poi finalmente era successo. La notizia della gravidanza li aveva riempiti di gioia, anche se all'inizio avevano cercato di non entusiasmarsi troppo. Sapevano per esperienza che una buona notizia può facilmente cambiare di segno. Con il passare dei giorni e delle settimane, pian piano erano arrivati a credere che quella gravidanza potesse davvero condurli alla felicità. Quando dall'ecografia Sandra e Thomas scoprirono di aspettare non un figlio, ma due, sembrò che il loro sogno di avere una famiglia si stesse per avverare.

E, proprio quando cominciavano a rilassarsi, si presentarono nuove difficoltà. Erano passati dall'immaginare il vivace vocio che si sarebbe creato nel loro silenzioso appartamento di Brooklyn allo sperare e pregare che i loro gemelli riuscissero a sopravvivere.

Una notte Rebecca mi chiamò sul cercapersone perché non le piaceva l'aspetto di Jordan. Anni di esperienza le avevano dimostrato che il suo istinto indovinava quasi sempre. Avendo preso in cura i gemelli sin dal ricovero, per me era sempre un piacere vederli: erano cambiati rapidamente dal loro arrivo. Perciò quell'aggiornamento di Rebecca mi turbò. Dopo due settimane nel reparto di terapia intensiva Emily e Jordan grazie al cielo respiravano bene da soli, ma sapevo che non erano ancora fuori pericolo.

Avvicinandomi all'incubatrice di Jordan cercai di districarmi tra i tubi attaccati alle macchine che aiutavano il bambino a restare in vita. Dopo essersi sottoposta alla procedura che anch'io seguivo immancabilmente ogni volta che entravo in reparto – lavare le mani, infilare il camice, calzare guanti e mascherina – Rebecca mi raggiunse accanto al suo lettino. Entrambi sapevamo quanto siano precarie le condizioni di un paziente così piccolo. Lei mi avvertì che per Jordan dovevo prepararmi al peggio, e aveva ragione. Dodici ore più tardi il bambino era morto.

Passò qualche anno da allora prima che rivedessi Rebecca, questa volta al bar dell'ospedale. Mi ero spostato in un altro istituto e mi trovavo lì per una conferenza. Dopo tanti anni di onorato servizio, alla fine di quel mese sarebbe andata in pensione e non vedeva l'ora di dedicarsi ai suoi sette nipoti e due pronipoti. Le dissi che l'esperienza di quella sera nel reparto di terapia intensiva neonatale mi era rimasta molto impressa.

«Sì, non si dimenticano mai», disse. «Io ricordo ancora tutti i loro visini.» Allungò una mano per bere un sorso di caffè.

«C'è una cosa che volevo chiederti», le dissi. «Quella sera come facevi a sapere che Jordan non ce l'avrebbe fatta? Che cosa te l'ha fatto pensare?»

«Difficile dirlo... ma, quando fai questo lavoro da molto tempo, sviluppi un sesto senso. E molto spesso sei chiamata a esprimere un giudizio

soggettivo. Spesso sono cose che all'inizio non rivelano neanche le analisi o i risultati di laboratorio. Forse si tratta semplicemente di intuito. Una cosa è certa, però: nel reparto di terapia intensiva neonatale i maschi hanno quasi sempre più difficoltà delle femmine. E non credo che riguardi solo questo reparto... Ho perso mio marito ormai da dodici anni e anche le mie amiche sono quasi tutte vedove.»

Rimasi in silenzio a riflettere sulla rivelazione di Rebecca. Non potevo fare a meno di pensare a mia nonna e al numero esiguo di uomini che arrivano in fondo al percorso di invecchiamento. Era come se tutte le mie ricerche e tutte le mie esperienze cliniche in quel momento confluissero in una domanda che si stagliava netta nella nebbia di tanti anni di studi.

«Mi hanno sempre insegnato che i maschi sono il sesso più forte. Eppure finora ho osservato l'opposto, sia in ambito clinico che nelle mie ricerche di genetica. Perché in realtà sembra che i maschi siano il sesso più debole?» le chiesi.

«Forse ti sei posto la domanda sbagliata», mi rispose pensosa, rigirando il fondo di caffè nella tazza. «Invece di pensare alla debolezza dei maschi, forse sarebbe meglio chiedersi cos'è che rende le femmine più forti.»

La risposta alla domanda di Rebecca arrivò sei anni più tardi. Era una splendida giornata d'estate, perfetta per una gita al mare. Dopo un lunghissimo inverno e una piovosissima primavera finalmente il sole si faceva vedere. Promisi a mia moglie Emma che avremmo trascorso un po' di tempo insieme in tranquillità e, visto che quel giorno non ero reperibile, spensi il telefono. L'ultima cosa che ricordo è di aver allungato una mano verso la sua, mentre procedevamo in direzione ovest su una strada quasi vuota, canticchiando la canzone del nostro primo ballo, *Dance Me to the End of Love* di Leonard Cohen.

Alcuni testimoni poi ci raccontarono che eravamo stati colpiti proprio sulla fiancata da qualcuno che era passato con il rosso ed era sfrecciato verso di noi a più di settanta all'ora. La nostra auto si era ribaltata due volte. L'impatto era stato violento, il tettuccio della macchina si era sfondato e gli airbag non si erano aperti. Vista l'entità dei danni al veicolo, i paramedici si aspettavano di trovare ferite traumatiche terribili. Eravamo sopravvissuti per pura fortuna.

Avevamo entrambi varie contusioni e stavamo perdendo sangue perché il vetro temperato, frantumandosi, ci era piovuto addosso quando la macchina si era cappottata. Considerato quello che avevamo appena subito, le nostre ferite erano piuttosto lievi e piuttosto simili, anche se quelle di Emma erano un po' più serie. Perciò, sapete a che cosa ho pensato mentre ero lì legato alla tavola spinale nel vano posteriore dell'ambulanza che sfrecciava verso l'ospedale? Ho pensato a quanto ero grato che Emma fosse una femmina genetica con due cromosomi X.

Ripensai a quando Rebecca mi aveva invitato a chiedermi perché le donne fossero più forti sia all'inizio che verso la fine della vita. Dalla mia esperienza clinica e dalle mie ricerche sapevo che, anche se i danni di mia moglie fossero stati pari ai miei, probabilmente si sarebbe ripresa meglio e prima di me.[9] Le sue ferite si sarebbero rimarginate più in fretta e avrebbe corso un minor rischio di infezioni grazie alla superiorità del suo sistema immunitario. Tutto sommato, la sua prognosi sarebbe stata quasi certamente migliore della mia.

Questo perché il suo corpo poteva disporre di due cromosomi X e il mio di uno soltanto.[10] Ricordiamo che la differenza cromosomica di base tra i due sessi risiede nel fatto che le cellule di tutte le femmine genetiche hanno due cromosomi X, mentre quelle dei maschi genetici hanno un cromosoma X e uno Y.[2*] Quando si tratta di far fronte ai traumi della vita,

le femmine genetiche possono scegliere fra diverse alternative, i maschi no.

I due cromosomi sessuali ci vengono trasmessi dai nostri genitori biologici prima della nascita. La superiorità genetica di mia moglie è cominciata molto prima che ci incontrassimo. Dopo venti settimane nell'utero di sua madre aveva già un vantaggio di sopravvivenza rispetto a me, come avrebbe confermato ogni osservazione successiva nel corso della nostra esistenza. Questo resta vero anche se teniamo conto di altri fattori di rischio relativi allo stile di vita e al comportamento, come i rischi professionali e il suicidio. Sin dall'inizio, esiste la probabilità che lei viva più a lungo rispetto a me, indipendentemente da ciò che potrà riservarci la vita.

E mia moglie non parte da una posizione vincente solo per quanto riguarda la longevità in generale. Il rischio di contrarre un cancro agli organi che possediamo entrambi, per esempio, nel suo caso è inferiore. E, se si ammala di cancro, ha maggiori probabilità di sopravvivere, perché le ricerche dimostrano che le donne rispondono meglio alle cure rispetto agli uomini. Naturalmente sono di più le donne che sviluppano un tumore al seno, ma nel complesso ogni anno il numero di uomini morti per cancro è superiore.

Il costo che le donne sembrano pagare per il loro sistema immunitario più aggressivo e più efficace nel combattere le invasioni microbiche e le cellule maligne è una sorta di autolesionismo immunologico. Il sistema immunitario delle femmine genetiche è molto più incline ad attaccare se stesso, come accade in patologie come il lupus e la sclerosi multipla.[11] Quindi l'unico punto a mio favore è una minore probabilità di sviluppare una malattia autoimmune.

Quella notte, mentre ci precipitavamo in ospedale, sapevo che le cellule di mia moglie stavano già iniziando a dividersi per un processo di selezione cellulare volto a gestire i microbi che probabilmente erano entrati nel suo corpo al momento dell'impatto. Avevano già cominciato ad attingere al loro sapere genetico collettivo per intraprendere un'opera di riparazione dei tessuti. E in ogni singola zona del corpo, nei suoi leucociti, che fanno parte del sistema immunitario, o nelle cellule epiteliali della pelle, le sue cellule certamente avrebbero messo in moto un processo genetico autonomo e flessibile di selezione. Il mio corpo, essendo composto di cellule geneticamente identiche, non aveva questa possibilità.

Benché ogni femmina genetica abbia due cromosomi X in ciascuna delle proprie cellule, ogni cellula può impiegarne solo uno. Le cellule di mia moglie utilizzeranno o il cromosoma X ereditato da suo padre o quello ereditato da sua madre. Le mie cellule non vantano un simile lusso. Ciascuna di loro dovrà impiegare lo stesso cromosoma X, quello che ho ereditato da mia madre, mentre dopo l'incidente il mio cromosoma Y non potrà fare molto e resterà a osservare impotente.

La capacità di avvalersi di cromosomi X diversi è una delle principali ragioni alla base della superiorità genetica di mia moglie. Mentre la nostra stanza si riempiva di palloncini con la scritta «Guarite presto», le cellule del suo corpo continuavano a scindersi rapidamente impiegando cromosomi X diversi. Se all'inizio metà delle cellule impiegava il cromosoma X ereditato da sua madre e l'altra metà quello ereditato da suo padre, ora erano passate tutte rapidamente all'impiego di un particolare cromosoma X, quello che si era rivelato più efficiente nel compito richiesto.[12]

Ancor prima dell'arrivo dei paramedici, si stavano già scindendo molti globuli bianchi, preferendo un x all'altro. E, per far fronte alle sfide della guarigione, probabilmente quella selezione dei cromosomi x migliori stava avvenendo anche in tutto il resto del suo corpo. Se qualcuno avesse guardato nel mio sangue aspettandosi di riscontrare un processo simile, sarebbe rimasto deluso.

La possibilità di disporre di due cromosomi x dà alle femmine una maggiore diversità genetica. E questa possibilità di attingere a una conoscenza genetica diversificata spiega perché le femmine escano sempre vincitrici. Che si tratti della sopravvivenza di una neonata nel reparto di terapia intensiva neonatale, della maggiore capacità femminile di contrastare le infezioni o del rischio ridotto di contrarre una disabilità intellettiva legata al cromosoma x, tutto è riconducibile al semplice fatto che le femmine hanno un livello di flessibilità genetica che è precluso ai maschi.

Anche se apparteniamo alla stessa specie e siamo più simili che diversi, c'è una ragione importante per cui le femmine hanno una dotazione genetica migliore. Da milioni di anni la nostra esistenza dipende proprio da questo loro tratto. Essere il sesso più forte in termini genetici permette alle femmine di sopravvivere abbastanza a lungo da poter garantire la sopravvivenza della progenie, ovvero la sopravvivenza di tutti noi.

Le ricerche genetiche che ho condotto sul campo, le mie scoperte in ambito clinico, le mie esperienze di vita, gli studi innovativi dei miei colleghi e i risultati di indagini pionieristiche che hanno messo in discussione i dogmi del loro tempo conducono a una conclusione innegabile: le donne sono il sesso forte.

Nel libro esaminerò le principali sfide che si presentano nel corso della vita per dimostrare come le femmine genetiche riescano a superarle con

un netto vantaggio sui maschi quanto a longevità, resilienza, intelletto e vigore. Mi soffermerò inoltre su come la medicina e in pratica tutte le altre discipline abbiano trascurato questo fatto.

Alla facoltà di medicina ci dicevano che molte nostre pazienti avrebbero riferito di innumerevoli effetti collaterali nei farmaci prescritti. Ci spiegarono anche che ciò poteva benissimo essere dovuto a fattori comportamentali: in sostanza, le donne tenderebbero a lamentarsi di più e, in generale, andrebbero più spesso dal medico rispetto agli uomini.

Ma se il problema è dovuto a una mera differenza comportamentale, allora perché tante donne subiscono effetti collaterali talmente gravi da richiedere un intervento medico? Analizzando dieci farmaci ritirati dal mercato, il General Accounting Office americano ha rivelato che otto di questi farmaci erano stati revocati perché risultavano pericolosi per le donne.[13] Inoltre capita molto più spesso che i medici sottopongano involontariamente le donne a un sovradosaggio.

Sebbene da tempo i medici sappiano che le donne sono più sensibili a composti chimici come l'alcol, molti di noi continuano a prescrivere gli stessi farmaci a entrambi i sessi, come se tra i due non vi fosse alcuna differenza. È ora di cambiare. Quasi vent'anni fa l'Istituto di medicina dell'Accademia nazionale delle scienze degli Stati Uniti ha pubblicato un documento in cui si sosteneva che «essere maschio o femmina è una variabile di importanza fondamentale che andrebbe presa in considerazione».[14] E allora facciamolo.

Al di fuori dell'ostetricia e della ginecologia, gli incredibili progressi della medicina moderna di cui oggi godiamo fanno capo quasi tutti a ricerche condotte esclusivamente su partecipanti maschi, animali da laboratorio maschi, tessuti e cellule maschili. Questa lacuna, creata dalla scarsità di animali da laboratorio femmine, e di tessuti e cellule femminili

nei test preclinici sui farmaci, costringe la maggior parte dei medici a operare una stima o nel peggiore dei casi a tirare a indovinare su quale possa essere la dose o la cura più adatta per le loro pazienti.

Nel progettare alcuni studi volti a testare il potere antimicrobico di un antibiotico che ho scoperto circa vent'anni fa, ricordo la mia ingenuità nel pensare che le donne fossero incluse nella ricerca di base e clinica. Per esaminare gli effetti di uno dei farmaci che avevo creato, contattai una società specializzata in sperimentazioni che potesse corroborare o confutare le mie conclusioni. Progettando lo studio che la società avrebbe svolto per conto mio, davo per scontato che quest'ultima avrebbe utilizzato topi maschi e femmine in pari numero.

Mi sbagliavo. La società impiegò esclusivamente topi maschi. Poi constatai che non era la sola. Al contrario, quella era la prassi. Quando ne chiesi il motivo, all'epoca mi risposero che usare i maschi era più semplice (e più economico). Come avrei scoperto in seguito, i topi femmina spesso hanno un sistema immunitario molto più forte, che quindi potrebbe complicare i risultati di un esperimento su una cura per le infezioni adatta a entrambi i sessi.

È chiaro che non abbiamo compreso le capacità fisiche delle donne e abbiamo ignorato la loro forza genetica per troppo tempo. In questo libro vorrei spiegare perché le nostre percezioni, l'assistenza sanitaria e la cultura della ricerca devono cambiare. Ne va del futuro della medicina e della sopravvivenza della nostra specie.

[1*] In passato si riteneva che vi fosse una circostanza attenuante di natura comportamentale in grado di spiegare la differenza nella longevità dei due sessi. Si pensi, per esempio, ai tanti uomini morti sotto le armi o mentre svolgevano attività pericolose. Oggi sappiamo che il vantaggio delle donne può essere attribuito a fattori di natura biologica.

[2*] La maggior parte degli esseri umani eredita due cromosomi sessuali, definiti ufficialmente 46,XX e 46,XY. È possibile ereditare molte altre variazioni di questi cromosomi, come 45,XO, 47,XXX, 47,XXY e 47,XYY.

[1] Per saperne di più sulla discrepanza tra i sessi rispetto alla longevità umana, vedi R. Ostan, D. Monti, P. Gueresi, M. Bussolotto, C. Franceschi, G. Baggio, *Gender, Aging and Longevity in Humans: An Update of an Intriguing/Neglected Scenario Paving the Way to a Gender-Specific Medicine*, "Clinical Science (London)", 130(2016), n. 19, pp. 1711-1725; V. Zarulli, J.A. Barthold Jones, A. Oksuzyan, R. Lindahl-Jacobsen, K. Christensen, J.W. Vaupel, *Women Live Longer than Men Even during Severe Famines and Epidemics*, "Proceedings of the National Academy of Sciences USA", 115(2018), n. 4, pp. E832-E840.

[2] Per maggiori informazioni sulle varie differenze nelle risposte immunitarie dei due sessi, vedi C. Giefing-Kröll, P. Berger, G. Lepperdinger, B. Grubeck-Loebenstein, *How Sex and Age Affect Immune Responses, Susceptibility to Infections, and Response to Vaccination*, "Aging Cell", 14(2015), n. 3, pp. 309-321; Z. Spolarics, G. Peña, Y. Qin, R.J. Donnelly, D.H. Livingston, *Inherent X-Linked Genetic Variability and Cellular Mosaicism Unique to Females Contribute to Sex-Related Differences in the Innate Immune Response*, "Frontiers in Immunology", 8(2017), n. 13, p. 1455.

[3] Per un'introduzione al problema maschile della disabilità intellettiva, vedi: B. Muthusamy, L.D.N. Selvan, T.T. Nguyen, J. Manoj, E.W. Stawiski, B.S. Jaiswal, W. Wang, R. Raja, V.L. Ramprasad, R. Gupta, S. Murugan, J.S. Kadandale, T.S.K. Prasad, K. Reddy, A. Peterson, A. Pandey, S. Seshagiri, S.C. Girimaji, H. Gowda, *Next-Generation Sequencing Reveals Novel Mutations in X-Linked Intellectual Disability*, "OMICS", 21(2017), n. 5, pp. 295-303; T.S. Niranjan, C. Skinner, M. May, T. Turner, R. Rose, R. Stevenson, C.E. Schwartz, T. Wang, *Affected Kindred Analysis of Human X Chromosome Exomes to Identify Novel X-Linked Intellectual Disability Genes*, "PLOS One", 10(2015), n. 2, p. E0116454.

[4] Per saperne di più sulle capacità di percezione dei colori negli esseri umani in generale, vedi: J.D. Mollon, J. Pokorny, K. Knoblauch, *Normal and Defective Colour Vision*, Oxford University Press, Oxford 2003; Kassia St. Clair, *The Secret Lives of Color*, Penguin, New York 2017; V. Greenwood, *The Humans with Super Human Vision*, "Discover", giugno 2012; K.A. Jameson, S.M. Highnote, L.M. Wasserman, *Richer Color Experience in Observers with Multiple Photopigment Opsin Genes*, "Psychonomic Bulletin & Review", 8(2001), n. 2, pp. 244-261; G. Jordan, S.S. Deeb, J.M. Bosten, J.D. Mollon, *The Dimensionality of Color Vision in Carriers of Anomalous Trichromacy*, "Journal of Vision", 10(2010), n. 8, p. 12.

[5] La letteratura sulla longevità femminile è infinita. Se volete approfondire il tema, questi articoli offrono un buon punto di partenza: G.A.B. Marais, J.M. Gaillard, C. Vieira, I. Plotton, D. Sanlaville, F. Gueyffier, J.-F. Lemaître, *Sex Gap in Aging and Longevity: Can Sex Chromosomes Play a*

Role?, "Biology of Sex Differences", 9(2018), n. 1, p. 33; I. Pipoly, V. Bokony, M. Kirkpatrick, P.F. Donald, T. Szekely, A. Liker, *The Genetic Sex-Determination System Predicts Adult Sex Ratios in Tetrapods*, "Nature", 527(2015), n. 7576, pp. 91-94; S.N. Austad, K.E. Fische, *Sex Differences in Lifespan*, "Cell Metabolism", 23(2016), n. 6, pp. 1022-1033.

[6] J. Parra, A. de Suremain, F. Berne Audeoud, A. Ego, T. Debillon, *Sound Levels in a Neonatal Intensive Care Unit Significantly Exceeded Recommendations, Especially inside Incubators*, "Acta Paediatrica", 106(2017), n. 12, pp. 1909-1914; V. Laubach, P. Wilhelm, K. Carter, *Shhh... I'm growing: Noise in the NICU*, "Nursing Clinics of North America", 49(2014), n. 3, pp. 329-344; A. Almadhoob, A. Ohlsson, *Sound Reduction Management in the Neonatal Intensive Care Unit for Preterm or Very Low Birth Weight Infants*, "Cochrane Database of Systematic Reviews", 1(2015), p. CD010333.

[7] Abbiamo fatto grandi progressi nel trattamento dei pazienti più piccoli. Per approfondire questo tema, vedi i seguenti articoli: A. Benavides, A. Metzger, A. Tereshchenko, A. Conrad, E.F. Bell, J. Spencer, S. Ross-Sheehy, M. Georgieff, V. Magnotta, P. Nopoulos, *Sex-Specific Alterations in Preterm Brain*, "Pediatric Research", 85(2019), n. 1, pp. 55-62; H.C. Glass, A.T. Costarino, S.A. Stayer, C.M. Brett, F. Cladis, P.J. Davis, *Outcomes for Extremely Premature Infants*, "Anesthesia & Analgesia", 120(2015), n. 6, pp. 1337-1351; EXPRESS Group, V. Fellman, L. Hellström-Westas, M. Norman, M. Westgren, K. Källén, H. Lagercrantz, K. Marsál, F. Serenius, M. Wennergren, *One-Year Survival of Extremely Preterm Infants After Active Perinatal Care in Sweden*, "Journal of American Medical Association", 301(2009), n. 21, pp. 2225-2233.

[8] P. Macho, *Individualized Developmental Care in the NICU: A Concept Analysis*, "Advances in Neonatal Care", 17(2017), n. 3, pp. 162-174; M. Doede, A.M. Trinkoff, A.P. Gurses, *Neonatal Intensive Care Unit Layout and Nurses' Work*, "Health Environments Research & Design Journal", 11(2018), n. 1, pp. 101-118; B.J. Stoll, N.I. Hansen, E.F. Bell, M.C. Walsh, W.A. Carlo, S. Shankaran, A.R. Laptook, P.J. Sánchez, K.P. van Meurs, M. Wyckoff, A. Das, E.C. Hale, M.B. Ball, N.S. Newman, K. Schibler, B.B. Poindexter, K.A. Kennedy, C.M. Cotten, K.L. Watterberg, C.T. D'Angio, S.B. DeMauro, W.E. Truog, U. Devaskar, R.D. Higgins, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, *Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012*, "Journal of American Medical Association", 314(2015), n. 10, pp. 1039-1051; H.J. Stensvold, C. Klingenberg, R. Stoen, D. Moster, K. Braekke, H.J. Guthe, H. Astrup, S. Rettedal, M. Gronn, A.E. Ronnestad, Norwegian Neonatal Network, *Neonatal Morbidity and 1-Year Survival of Extremely Preterm Infants*, "Pediatrics", 139(2017), n. 3, pp. PII, E20161821.

[9] La seguente meta-analisi di diciannove studi sugli esiti di 100 566 pazienti uomini e 39 762 pazienti donne che hanno subito un trauma fa emergere che il sesso maschile è associato a un più elevato rischio di mortalità, ricoveri ospedalieri più lunghi e una più alta incidenza di complicazioni. Per maggiori informazioni, vedi T. Liu, J. Xie, F. Yang, J.J. Chen, Z.F. Li, C.L. Yi, W. Gao, X.J. Bai, *The Influence of Sex on Outcomes in Trauma Patients: A Meta-Analysis*, "The American Journal of Surgery", 210(2015), n. 5, pp. 911-921. Per un ulteriore approfondimento su questo tema, vedi il seguente libro e i seguenti articoli: K. Al-Tarrah, N. Moiemen, J.M. Lord, *The Influence of Sex*

Steroid Hormones on the Response to Trauma and Burn Injury, "Burns & Trauma", 5(2017), p. 29; F. Bösch, M.K. Angele, I.H. Chaudry, *Gender Differences in Trauma, Shock and Sepsis*, "Military Medical Research", 5(2018), n. 1, p. 35; B.R. Migeon, *Females Are Mosaics: X-Inactivation and Sex Differences in Disease*, Oxford University Press, New York 2013; M. Pape, G.F. Giannakópoulos, W.P. Zuidema, E.S.M. de Lange-Klerk, E.J. Toor, M.J.R. Edwards, M.H.J, Verhofstad, T.N. Tromp, E.M.M. van Lieshout, F.W. Bloemers, L.M.G. Geeraedts, *Is There an Association between Female Gender and Outcome in Severe Trauma? A Multi-Center Analysis in the Netherlands*, "Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine", 27(2019), n. 1, p. 16.

[10] Z. Spolarics, G. Peña, Y. Qin, R.J. Donnelly, D.H. Livingston, *Inherent X-Linked Genetic Variability and Cellular Mosaicism Unique to Females Contribute to Sex-Related Differences in the Innate Immune Response*, "Frontiers in Immunology", 8(2017), n. 13, p. 1455.

[11] A.C. Billi, J.M. Kahlenberg, J.E. Gudjonsson, *Sex Bias in Autoimmunity*, "Current Opinon in Rheumatology", 31(2019), n. 1, pp. 53-61; R.C. Chiaroni-Clarke, J.E. Munro, J.A. Ellis, *Sex Bias in Paediatric Autoimmune Disease – Not just about Sex Hormones?*, "Journal of Autoimmunity", 69(2016), pp. 12-23.

[12] G. Peña, C. Michalski, R.J. Donnelly, Y. Qin, Z.C. Sifri, A.C. Mosenthal, D.H. Livingston, Z. Spolarics, *Trauma-Induced Acute X Chromosome Skewing in White Blood Cells Represents an Immuno-Modulatory Mechanism Unique to Females and a Likely Contributor to Sex-Based Outcome Differences*, "Shock", 47(2017), n. 4, pp. 402-408; R. Chandra, S. Federici, Z.H. Németh, B. Csóka B, J.A. Thomas, R. Donnelly, Z. Spolarics, *Cellular Mosaicism for X-Linked Polymorphisms and IRAK*1 *Expression Presents a Distinct Phenotype and Improves Survival Following Sepsis*, "Journal of Leukocyte Biology", 95(2014), n. 3, pp. 497-507.

[13] J. Petkovic, J. Trawin, O. Dewidar, M. Yoganathan, P. Tugwell, V. Welch, *Sex/Gender Reporting and Analysis in Campbell and Cochrane Systematic Reviews: A Cross-Sectional Methods Study*, "Systematic Reviews", 7(2018), n. 1, p. 113; K. Sandberg, J.G. Verbalis, *Sex and the Basic Scientist: Is It Time to Embrace Title IX?*, "Biology of Sex Differences", 4(2013), n. 1, p. 13.

[14] Institute of Medicine (US), Committee on Understanding the Biology of Sex and Gender Differences, M.-L. Pardue, T.M. Wizemann, *Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter?*, National Academies Press, Washington 2001.

1
I fatti della vita

Questo è un libro che parla di scelte. Non delle scelte che compiamo noi consapevolmente ogni giorno, ma di quelle che la biologia compie in ogni momento in ogni singola femmina genetica. Questo fenomeno comincia nell'istante in cui un ovulo materno accetta uno spermatozoo paterno, dando avvio al processo di fecondazione.

Riassumiamo alcuni concetti fondamentali di biologia da tenere a mente per seguire il mio ragionamento: ogni cellula umana possiede un totale di quarantasei cromosomi.[1] Due di questi sono cromosomi sessuali: se erediti una coppia XX, sei una femmina genetica; se erediti una coppia XY, sei un maschio genetico.[1*]

Come l'insieme dei volumi di un'enciclopedia, le nostre ventitré coppie di cromosomi contengono i geni depositari delle informazioni genetiche che rendono la nostra vita possibile. Si pensa che ciascuno di noi abbia un totale di ventimila geni sparsi in queste ventitré coppie di cromosomi. Alcuni cromosomi contengono più geni di altri, ma sono tutti altrettanto importanti.

Ognuna di queste ventitré coppie di cromosomi possiede per lo più versioni diverse degli stessi geni, tranne nel caso dei maschi genetici, che ereditano un cromosoma X e un cromosoma Y. Il cromosoma X contiene quasi mille geni, mentre quello Y ne ha appena una settantina, molti dei quali implicati nella produzione dello sperma.[2*] Per molti anni si pensava che uno dei geni del cromosoma Y fosse responsabile anche della crescita dei peli in eccesso sulle orecchie dei maschi adulti, che in medicina viene

chiamata “ipertricosi auricolare”. Altri studi recenti hanno indicato che anche questo fenomeno poco attraente non possa essere attribuito unicamente al cromosoma Y.

Benché non siano ancora stati compresi tutti i processi scientifici che intervengono durante il concepimento, con l’evoluzione della specie siamo arrivati al punto che per fare un bambino non è più necessario avere un rapporto sessuale. Stiamo perfezionando l’arte del concepimento manipolativo.[2] Se una volta erano solo fantascienza, oggi le tecnologie di riproduzione assistita in grado di fecondare ovuli umani fuori dal corpo in laboratori perfettamente sterilizzati sono all’ordine del giorno. Ma siamo arrivati a ben altro. Siamo in grado di creare un bambino a partire da materiale genetico e cellulare appartenente a tre genitori diversi e perfino di modificare il nostro DNA.

Detto ciò, il cosiddetto processo “naturale” è tutt’altro che semplice. All’inizio del loro viaggio verso l’ovulo, circa 500 milioni di spermatozoi risalgono il tratto riproduttivo della madre a una velocità sorprendente. Attraversano cervice e utero per penetrare infine in una delle due tube di Falloppio. Lì trovano un ovulo. A far scattare il percorso genetico che determinerà il nostro fato biologico sarà il cromosoma X o Y contenuto nello spermatozoo che riuscirà a perforare lo strato più esterno di quell’ovulo. Si decide tutto in quel momento, dal rischio di sviluppare un cancro o un disturbo neurologico, come il morbo di Alzheimer nel corso della vita, alla capacità di combattere le infezioni virali, a seconda della serie di cromosomi sessuali che avrete ereditato: XX (femminili) o XY (maschili).

Non sempre il sesso biologico coincide con il genere.[3] Il genere non dipende dai cromosomi sessuali, quanto dal proprio senso di mascolinità, di femminilità o di tutto ciò che sta in mezzo e oltre. Il genere ha a che

fare con l'autoconcezione e l'autoidentificazione dell'individuo, ma anche con il ruolo che un individuo può assumere nella società. Spesso viene assegnato alla nascita sulla base dei cromosomi sessuali e dell'anatomia genitale esterna. Questo può avvenire anche molto tempo prima della nascita, per esempio dopo un'ecografia o un esame cromosomico del feto attraverso un'analisi del sangue materno.

Un individuo può accettare o cambiare in modo fluido il proprio genere, che può non coincidere con quello assunto in un determinato momento della vita. Ma, quando si tratta di cromosomi sessuali e del loro enorme effetto sulla nostra vita, non c'è scelta. Nessun individuo sceglie se ereditare un cromosoma Y, due cromosomi X o una combinazione di entrambi.

Per quanto riguarda il differenziamento sessuale, all'interno dei geni umani possono verificarsi variazioni genetiche che alterano il corso dello sviluppo fisico. Il gene SRY, situato esclusivamente sul cromosoma Y, riveste un ruolo fondamentale nel differenziamento sessuale, poiché induce il processo di creazione dei testicoli, che poi secerneranno il testosterone, dalla gonade bipotenziale del feto. Questo sviluppo cellulare a cascata indotto dal gene SRY conduce inoltre allo sviluppo dei genitali esterni maschili. Ma, nei rari casi in cui le cellule di una persona con un cromosoma X e uno Y non riescano a rispondere al testosterone, la persona si svilupperà esternamente come femmina ma all'interno, al posto dell'utero, delle tube di Falloppio e della cervice, avrà i testicoli. È quanto accade nel caso della sindrome da insensibilità completa agli androgeni (o CAIS, *Complete Androgen Insensitivity Syndrome*) un disturbo genetico risultante da una mutazione ereditata nel recettore androgenico o gene AR. La maggior parte di questi individui XY non sa di soffrire di questa

sindrome fino all'inizio della pubertà e al mancato arrivo delle mestruazioni.

È raro che una bambina nata con due cromosomi X possa svilupparsi fisicamente secondo una via di sviluppo genetico maschile.[4] Ciò può accadere quando insieme ai due cromosomi X viene ereditata anche una piccola parte del cromosoma Y che ospita il gene SRY. In circostanze non comuni, è inoltre possibile che un bambino abbia uno sviluppo esterno e interno come maschio senza il gene SRY o qualsiasi altra parte del cromosoma Y. Io stesso ho partecipato alla scoperta di una via di sviluppo sessuale alternativa rarissima in un ragazzo di nome Ethan, nato come maschio biologico, con due cromosomi X e nessun gene SRY né altri fattori genetici alla base dell'inversione del sesso, un fatto ritenuto geneticamente impossibile. Scoprimmo che Ethan aveva una duplicazione del gene SOX3, che nel suo caso aveva trasformato una femmina genetica XX in un maschio fisico. Il gene SOX3 è ritenuto il predecessore genetico del SRY. Entrambi rivestono un ruolo cruciale nel differenziamento sessuale.

Gli esseri umani hanno uno sviluppo sessuale complesso. Genetisti e biologi dello sviluppo non sono ancora riusciti a fare chiarezza sulle vie apparentemente infinite del differenziamento sessuale. Sappiamo che il sesso cromosomico e le differenze basate su quest'ultimo sono biologici. La ragione è semplice: gli ovuli femminili umani contengono solo un cromosoma X, perciò è lo spermatozoo maschile a determinare il sesso biologico del bambino. Se uno spermatozoo contiene un cromosoma Y, nella maggior parte dei casi si svilupperà un maschietto genetico. E tutte le cellule di quel bambino dovranno utilizzare lo stesso identico cromosoma X, quello ereditato dalla madre. D'altro canto, se lo spermatozoo contiene un cromosoma X, l'ovulo fecondato si svilupperà in una femmina secondo una via genetica preprogrammata.

Per quasi tutta la storia umana non si sapeva che cosa determinasse il sesso di un bambino, o almeno non si avevano gli strumenti per dimostrare con certezza scientifica come avvenisse il differenziamento tra i sessi. Le teorie fioccavano e in molte culture certe figure che godevano del rispetto della comunità si basavano su segni divini o elaborati calendari lunari. In India c'è chi ancora fa affidamento su antichi rimedi ayurvedici per assicurarsi la nascita di un maschio. Alcune donne religiose mi hanno raccontato di essere state invitate a concentrarsi su immagini di santi durante l'atto sessuale per aumentare le probabilità di concepire un figlio pio.

Storicamente, l'importanza di avere un figlio maschio (soprattutto in una società patriarcale, in cui le cariche e il patrimonio si trasmettevano esclusivamente alla linea maschile della discendenza) induceva la gente a tentare ogni strada per far pendere l'esito della gravidanza a favore della coppia XY.[5] Più di duemila anni fa si interessò alla questione anche Aristotele, probabilmente su incarico di un vecchio mecenate che desiderava assicurarsi un erede maschio. Affascinato dalle origini embriologiche degli animali, Aristotele collezionava e dissezionava tutti gli embrioni che gli capitavano a tiro. In larga misura, grazie alla loro relativa grandezza e al facile accesso, si trattava di uova fecondate di comuni volatili domestici, ovvero di galline.

Aristotele documentò le sue scoperte nel trattato *La riproduzione degli animali*, pubblicato a metà del quarto secolo avanti Cristo.[6] Qui il filosofo descrisse con un'accuratezza degna degli standard scientifici odierni alcune delle variazioni riscontrate all'inizio della vita. Teorizzò correttamente che alcuni animali (come le galline da lui dissezionate) nascono da uova, mentre i mammiferi dotati di placenta vengono al mondo già vivi e più o meno formati e altri come gli squali generano uova

che poi si schiudono dentro il corpo materno. Si pensa che Aristotele sia stato il primo a comprendere la finalità della placenta e del cordone ombelicale.

Ma, quando passano a indagare la divergenza tra lo sviluppo maschile e quello femminile, le sue teorie appaiono superate. Aristotele postulò che fosse la quantità di *calore* fornita dal maschio durante il rapporto sessuale a determinare, in seguito, il sesso del figlio. Si pensava infatti che una specifica quantità di calore apportasse l'energia necessaria allo sviluppo dei piccoli. Più calore era fornito all'embrione dal padre, più era probabile che questo si sviluppasse in un maschio. Una quantità insufficiente di calore avrebbe trasformato il figlio in una femmina. Dopotutto, i maschi dominanti di allora credevano che le femmine fossero maschi incompiuti. Più caldo era il fuoco ardente della passione, più era probabile che una donna partorisse un maschietto.

Che fare, allora, se in quel momento mancava la passione oppure l'uomo era troppo vecchio per eccitarsi ma voleva comunque un erede maschio? Aristotele proponeva una semplice soluzione: la coppia avrebbe dovuto provare a concepire nei mesi più caldi dell'anno, idealmente d'estate. Prima di bocciare questa teoria come una baggianata, va detto che Aristotele era sulla pista giusta quando pensava che il "calore" avesse un ruolo nella determinazione del sesso. Però non negli esseri umani.

Nel caso di vertebrati come alligatori, tartarughe e alcune lucertole, la temperatura di incubazione delle uova fecondate può incidere sul sesso dei piccoli. Le alte temperature possono favorire lo sviluppo del maschio nei coccodrilli e nel tuatara, un fossile vivente appartenente alla classe dei rettili, tipico della Nuova Zelanda. In molte altre specie di vertebrati, come la testuggine palustre europea e la tartaruga moresca, tuttavia, un'alta temperatura di incubazione porta alla nascita di una femmina.

L'idea di una "cottura" del maschio è resistita a lungo ed è stata accolta persino dal cristianesimo delle origini. Per quanto oggi si stenti a crederlo, c'è ancora chi pensa che esporre una donna a una grande quantità di calore, non solo durante il concepimento ma per tutta la gravidanza, aumenti le probabilità di avere un maschio.

Ho appreso di queste credenze sul calore durante la gravidanza da una mia paziente di nome Anna. Con tre bambine e un compagno, unico figlio maschio della sua famiglia, Anna continuava a sperare che il quarto bimbo in arrivo fosse maschio.

Quando la conobbi, mi disse che non si stava godendo molto la gravidanza. Si sentiva incredibilmente sotto pressione. Sua suocera era convintissima che esponendosi al calore avrebbe avuto un maschietto e le aveva procurato un farmaco ayurvedico per aumentare la sua temperatura corporea interna.

Purtroppo molti di questi farmaci a base di erbe non sono compatibili con la gravidanza, anche si tratta di tinture e tisane di origine naturale.[7] Qualche mese più tardi Anna partorì un maschio. Ma il bambino aveva anomalie congenite multiple, molto probabilmente provocate dagli effetti teratogeni degli elisir che aveva bevuto.

Più di due millenni dopo Aristotele, la scienza medica (capeggiata quasi interamente da uomini) aveva fatto progressi nella comprensione di molti importanti fenomeni – si pensi alla descrizione della circolazione del sangue proposta dal fisico inglese William Harvey nel diciassettesimo secolo o al primo vaccino contro il vaiolo di Edward Jenner nel diciottesimo, fino ai raggi x, scoperti dal premio Nobel Wilhelm Conrad Röntgen, e al loro impiego a fini diagnostici alla fine dell'Ottocento – ma un consenso scientifico sulla determinazione del sesso non era ancora stato raggiunto. La storia genetica degli uomini e delle donne è stata

scritta e riscritta per lo più da uomini e questo, dal mio punto di vista, ha influito negativamente sul trattamento medico riservato a entrambi i sessi.

Dopo secoli di miopia e luoghi comuni sull'origine dell'uomo e della donna e sulle loro differenze, finalmente all'inizio del Novecento la nostra comprensione delle basi genetiche del sesso cominciò a prendere forma grazie alle scoperte di alcune scienziate rivoluzionarie. Una di queste scienziate fu Nettie Stevens.[8]

Mentre studiava i cromosomi del verme della farina, Stevens scoprì ciò che per molto tempo era sfuggito agli altri. Quei vermi le rivelarono che tanto le femmine quanto i maschi della specie avevano venti cromosomi (mentre, come ricorderete, in totale gli esseri umani ne hanno quarantasei). Ma nei maschi uno di quei venti cromosomi era molto più piccolo. Stevens aveva scoperto il cromosoma Y.

Nel suo studio epocale del 1905 Stevens ipotizzò e poi descrisse la determinazione cromosomica del sesso. La sua ricerca mise in chiaro per la prima volta che le femmine hanno un corredo di cromosomi sessuali XX e i maschi XY. Capì che era questa differenza a separare i sessi nelle loro vie di sviluppo specifiche.

All'università non ho mai sentito parlare di Stevens. Al contrario, ho imparato che la nostra comprensione dei cromosomi sessuali si doveva a un suo contemporaneo, Edmund Beecher Wilson, genetista di lungo corso accreditato come l'ideatore del concetto di determinazione cromosomica del sesso. Il mio manuale sorvolava sul fatto che Wilson ebbe accesso alle ricerche di Stevens prima della loro divulgazione. Peraltro, lo studio di Wilson (che a quel punto riportava risultati simili a quelli della collega) fu pubblicato in fretta e furia nel numero di agosto 1905 del "Journal of

Experimental Zoology", giornale del cui comitato editoriale, guarda caso, lui era membro.

Un'altra scienziata di cui non sempre si riconoscono i meriti è la genetista inglese Mary F. Lyon.[9] Le sue ricerche ebbero una grande importanza e meritano di essere citate in questa nostra breve introduzione. Nel 1961, con un articolo pubblicato sulla rivista "Nature", Lyon diede una scossa al mondo della genetica. In una sola pagina il nostro modo di pensare e di comprendere la genetica cambiò per sempre, e i risvolti delle sue ipotesi e delle sue conclusioni sono tuttora oggetto di ricerche. Con il suo studio sul colore del pelo dei topi Lyon gettò le basi per comprendere come l'uomo e la donna differiscono sul piano genetico. Descrisse l'"inattivazione del cromosoma X", ovvero il processo in base al quale uno dei due cromosomi X delle cellule femminili è soggetto a un'inattivazione "casuale" tramite cui viene silenziato nel periodo embrionale dello sviluppo, già prima che la madre si renda conto di essere incinta.

È sorprendente che a distanza di oltre cinquant'anni da quell'articolo rivoluzionario ancora non siamo riusciti a capire come avvenga l'inattivazione o il silenziamento del cromosoma X. Come fa una cellula a scegliere tra due cromosomi X all'inizio della vita? C'è una sorta di competizione? In che modo l'inattivazione del cromosoma X viene soppressa nei maschi genetici XY?

Il problema è che questo processo misterioso avviene nella totale invisibilità. Si pensa che avvenga in un momento dello sviluppo in cui le cellule sono solo venti, dopo che l'ovulo si è annidato nell'utero. Per sciogliere l'enigma si potrebbero analizzare embrioni umani in vivo, ma si aprirebbe una questione etica.

Nella prima fase della gravidanza il gruppo di cellule che andrà a formare il bambino ha già un sesso cromosomico, XX o XY.[10] Ma solo nelle cellule femminili XX inizia a verificarsi un processo di inattivazione di uno dei due cromosomi X presenti all'interno di ciascuna di esse. Le cellule femminili XX completano il processo all'interno dell'utero, lontano dagli sguardi indiscreti degli scienziati. Per questo, sull'inattivazione del cromosoma X nelle cellule umane c'è ancora molto da scoprire.

Sappiamo però che le cellule umane impiegano un gene a RNA chiamato "trascritto specifico dell'X inattivo" (X *inactive specific transcript* o XIST) che si trova sul cromosoma X e produce un'impalcatura che riveste da capo a piedi il cromosoma X da silenziare. In questo primo stadio dello sviluppo nessuno dei due cromosomi X *è stato* ancora silenziato ed entrambi esprimono il gene XIST, ma alla fine solo uno di loro verrà represso e silenziato. Poiché normalmente le cellule maschili non hanno più di un cromosoma X, al loro interno tale processo di inattivazione non avviene.

Dunque, quale dei due cromosomi X femminili verrà silenziato? Nella maggior parte dei casi, prevale il cromosoma capace di eludere il gene XIST e restare attivo. Ho avuto alcune pazienti con un cromosoma X danneggiato o anormale; all'interno delle loro cellule il cromosoma X danneggiato era sempre quello che di preferenza veniva silenziato e spento. L'impalcatura dello XIST schiaccia il cromosoma X fino a condensarlo e silenziarlo all'interno di una struttura chiamata corpo di Barr.[3*] Ogni cellula femminile finirà per avere un cromosoma X attivo e uno silenziato sotto forma di corpo di Barr.

Come in ogni combattimento di arti marziali miste che si rispetti, in ogni cellula resta in carica solo un cromosoma X. Se nella coppia di X che va incontro all'inattivazione entrambi i cromosomi sono uguali, il silenziamento avverrà in maniera casuale, come se si lanciasse in aria una

monetina. Alla fine del processo il cromosoma X silenziato o corpo di Barr diventa inaccessibile alla cellula femminile. O così si pensava.

Nei cinquant'anni successivi alla pubblicazione dell'articolo di Lyon sull'inattivazione dell'X, si presumeva che l'apparato genetico di una cellula femminile non fosse in grado di "aprire" un corpo di Barr (che, ricordiamo, è l'X silenziato) e di accedervi.[11] Si è poi scoperto che Lyon aveva ragione fino a un certo punto: l'X silenziato non è *del tutto* spento. Al contrario, le donne possono impiegare i due cromosomi X di tutti i loro mille miliardi di cellule; l'X che è stato spento continua ad aiutare la cellula a sopravvivere. Infatti circa un quarto dei geni presenti nel cromosoma X "silenziato" è ancora attivo e accessibile alle cellule femminili. Questo fenomeno viene chiamato "fuga dall'inattivazione del cromosoma X".

Come specificherò nei prossimi capitoli, il possesso di un ulteriore cromosoma X dà una potenza genetica supplementare a ogni cellula, che si traduce in un vantaggio delle femmine sui maschi. Per farla breve, in una donna che ha ereditato due cromosomi X in ciascuna cellula, come nel caso dei 3 miliardi e mezzo di femmine genetiche esistenti sul pianeta, ogni cellula ha diverse opzioni. E, nelle tante prove della vita, da queste opzioni può dipendere la sopravvivenza.

Come tutti i volumi dell'enciclopedia genomica già menzionata, ogni cromosoma fornisce le istruzioni genetiche a cui attingiamo in ogni momento della nostra vita. Serve altra lipasi pancreatica per aiutarti a scomporre il grasso presente nel gelato al pistacchio che hai appena mangiato? Nessun problema. Le cellule del pancreas seguiranno le istruzioni contenute nel gene PNLIP del cromosoma 10 per produrne una quantità supplementare. E per il lattosio del gelato? Anche qui nessun

problema. Le cellule che rivestono l'intestino possono basarsi sulle istruzioni del gene LCT presente nel cromosoma 2 per produrre tutta la lattasi (l'enzima che scompone il lattosio, lo zucchero del latte) necessaria per prevenire la sensazione di gonfiore.

Ma allora perché il cromosoma X è particolarmente importante nel gioco della vita? Perché senza di lui la vita umana non sarebbe possibile. Non è mai nato nessuno che non possedesse almeno un cromosoma X. Oltre a rendere la vita possibile, fornisce una base per lo sviluppo e la conservazione del cervello, e per la creazione del sistema immunitario. È come un grosso manuale di istruzioni genetiche che coordina lo sviluppo e molte delle funzioni fondamentali del corpo umano.

Gli esseri umani non sono le uniche creature della Terra a servirsi dei cromosomi per la determinazione del sesso. Ho condotto le mie prime ricerche sulle api mellifere ormai vent'anni fa; inizialmente ad accendere il mio interesse era stata una domanda semplicissima: che cosa succede a un'ape quando si ammala?

Le api mellifere raccolgono polline e nettare da vari fiori, spesso anche molto distanti dagli alveari di origine. Nel corso dei loro viaggi sono esposte a microbi di ogni tipo.

Contrariamente ai vertebrati come gli esseri umani, le api mellifere non producono anticorpi proteici per combattere un'infezione quando un microbo le attacca. Questi insetti, al contrario, sono diventati piuttosto abili nelle guerre chimiche. Come un laboratorio farmaceutico personale attivato su richiesta, sono in grado di produrre ad hoc degli antibiotici speciali che li curano in caso di infezione microbica. (Alcuni di questi antibiotici, come l'apidaecina, riescono a intrufolarsi persino nel miele che mangiamo.) L'obiettivo della mia ricerca era di scoprire se fosse

possibile impiegare gli antibiotici prodotti dalle api mellifere per curare esseri umani che abbiano contratto delle infezioni.

Da genetista, ero affascinato dalla riproduzione e dalla genetica delle api mellifere.[12] Diversamente da molti altri animali come gli uccelli, che adottano un sistema simile a quello dei cromosomi XX e XY, le api hanno una modalità di determinazione del sesso particolare. Mi è tornato in mente quando un giorno, aprendo un alveare, osservavo le uova che l'ape regina vi stava deponendo in quantità a dir poco prodigiosa: le api regine depongono circa millecinquecento uova al giorno.

Diversamente dai finanziatori di Aristotele, che avrebbero fatto di tutto per avere voce in capitolo nella determinazione del sesso dei propri discendenti, le api regine hanno perfezionato l'arte della selezione sessuale milioni di anni fa. L'ape regina può avvalersi della prerogativa reale di decidere se deporre un uovo che diventerà un'ape operaia femmina o un fuco maschio.

Funziona così: la regina depone un uovo con sedici cromosomi che, se lei non fa altro, si svilupperà fino a diventare un fuco.[4*] Se invece la regina desidera un'ape operaia femmina, aggiunge sull'uovo una piccola quantità di sperma stivato preventivamente nel suo corpo. Lo sperma penetra nell'uovo e lo feconda, aggiungendovi altri sedici cromosomi, per un totale di trentadue. Per avere un'ape operaia femmina, quindi, occorrono tutti questi cromosomi. Se le femmine degli esseri umani hanno una copia supplementare del cromosoma X, le api mellifere femmine dispongono persino di un numero di opzioni genetiche più alto. Ciascuno di questi sedici cromosomi supplementari permette alle api operaie femmine di avere più scelte rispetto alle loro controparti maschili.

Pensiamoci un attimo. Diversamente dalle femmine umane, che hanno solo un cromosoma X supplementare rispetto ai maschi, le api di sesso

femminile hanno un intero corredo aggiuntivo. Considerando tutti i compiti che vengono affidati alle api operaie, non stupisce che abbiano tutto questo materiale genetico ulteriore. Tanto per cominciare, per garantire che l'alveare sia il più possibile privo di germi, le api femmine dedicano un'enorme quantità di tempo ed energia alla sua manutenzione. Inoltre fanno da guardia, mettendo a rischio la propria vita per proteggere l'ingresso dell'alveare, se minacciato da predatori.

Le api femmine sono peraltro incaricate di reperire tutte le fonti di nutrimento che occorrono all'alveare per sopravvivere. Da qui la stupefacente trasformazione del nettare in miele, che richiede diversi giorni di lavoro intenso. Il primo passo per la produzione del miele consiste nell'aggiunta di enzimi specializzati nella digestione il nettare. Per coadiuvare tale processo, le api operaie devono sbattere le ali a una velocità di 11 400 battiti al minuto. Il loro caratteristico ronzio contribuisce alla disidratazione del nettare liquido, che si trasforma così in miele. Con tutti i progressi scientifici compiuti fino a oggi, gli esseri umani non hanno ancora trovato il modo di replicare con risultati paragonabili questo processo.

Un'ape femmina può passare dal servizio di pulizia al servizio di guardia, fino ad allontanarsi dall'alveare in cerca di polline e nettare. Occorrono circa 2 milioni di soste sui fiori, su un raggio di quasi novantamila chilometri percorsi in volo, per produrre mezzo chilo di miele. Senza contare che durante il processo di raccolta, mentre cercano di evitare i predatori, le api femmine riescono anche a impollinare l'80 per cento della frutta, della verdura e delle piante da semi solo negli Stati Uniti. Come se non bastasse, attraverso una danza elaborata comunicano in volo con le loro colleghe per indicare dove trovare una buona fonte di nutrimento. Si è inoltre scoperto che tra gli insetti le api femmine sono

quelle con maggiori abilità matematiche.[13] Alcuni ricercatori australiani e francesi hanno insegnato loro a svolgere operazioni aritmetiche come l'addizione e la sottrazione. Si pensava che questa abilità fosse fuori dalla portata degli insetti, perché presuppone la capacità di eseguire processi cognitivi complessi. Ma le api femmine fanno eccezione.

Quindi, al fuco che cosa resta da fare alla fine? La risposta è semplice: niente.

I fuchi non si occupano della manutenzione dell'alveare, non sono in grado di produrre cibo per se stessi, vengono tenuti in vita e puliti dalle operaie femmine. Non sono capaci neanche di contribuire alla difesa dell'alveare; invece del pungiglione delle femmine, l'ape maschio ha una struttura fallica da impiegare nell'unica attività che gli riesce bene: il sesso.

Lo sperma che rende tali le api femmine proviene dall'insieme di fuchi di un altro alveare che si sono accoppiati, di solito in volo, con un'ape regina. Il volo nuziale della regina vergine è un unicum nella sua vita, durante il quale può accoppiarsi con ben cinquanta maschi. Lo sperma viene stivato in un apposito organo chiamato spermateca. È noto che le api regine conservino al loro interno lo sperma vivo per qualche anno, impiegandolo solo quando vogliono avere delle femmine.

Non sorprende che quasi tutti i maschi vengano cacciati dall'alveare appena prima dell'inverno. Le api femmine non vogliono doversi occupare di loro nei mesi più rigidi. I più non sopravvivono a lungo fuori dall'alveare, soccombendo per fame, assideramento o predazione.

È facile capire perché più opzioni genetiche siano essenziali nella vita industriosa e complessa delle api mellifere femmine, campionesse indiscusse del loro mondo sessuato.

Tornando agli esseri umani, il cromosoma x aggiuntivo delle donne dà loro il vantaggio della diversità genetica, che le aiuta a gestire con maggiore efficacia le sfide della vita. Dal punto di vista biologico le donne sono le più pronte a risolvere i problemi, perché dispongono di più soluzioni nel loro bagaglio genetico. Se ogni cromosoma x ha circa un migliaio di geni, ciò significa che le donne possono contare su cellule che impiegano una copia diversa di ciascuno di quei geni.

Di solito non si tratta di un'identica copia di scorta, ma di una versione completamente diversa di tutti i geni che si trovano sul cromosoma x. Poniamola in questi termini: se ti serve un vecchio cacciavite, puoi tranquillamente chiedere a un uomo di estrarlo dalla sua cassetta degli attrezzi. Ma se ti servono al contempo due specifici cacciaviti, uno a stella e uno a punta quadrata, allora faresti meglio a chiedere a una donna, perché lei avrà entrambi.

Malgrado la superiorità genetica delle donne, ogni anno nascono più bambini che bambine.[14] Di primo acchito forse questa differenza non ci sorprenderà più di tanto, ma è un fenomeno che merita attenzione. Negli Stati Uniti nascono 105 maschi ogni 100 femmine, un dato statistico che si ritrova più o meno identico in tutto il resto del mondo. Forse secondo qualcuno questo dimostrerebbe che gli uomini sono il sesso più forte, ma se ci sono meno donne è perché crearle *è* un'operazione più complessa.

Come scoprì Mary Lyon, tutte le cellule che poi daranno vita a un embrione femminile devono intraprendere un processo di sviluppo iniziale articolato che consiste nel parziale spegnimento e nella conservazione in un luogo sicuro di uno dei loro cromosomi x. Secondo i genetisti, questa forse *è* una delle operazioni più sofisticate che vengono svolte durante il ciclo generativo, ed è quella che permette alle cellule femminili di scegliere tra due cromosomi.

Come i diamanti, che richiedono una pressione e un'energia immense per formarsi a una profondità di almeno centosessanta chilometri sotto la superficie terrestre,[5*] così le donne sono più difficili da formare. (Ma proprio per questo motivo, come i diamanti, sono anche più difficili da spezzare, come approfondiremo nei capitoli su resilienza e vigore.)

Che cosa succede se lo "spegnimento" del cromosoma x non avviene come dovrebbe? Dalle ricerche condotte su altri mammiferi sappiamo che, se un cromosoma x non viene debitamente spento e trasformato in un corpo di Barr in tutte le prime cellule di una femmina genetica, purtroppo la gravidanza non va a buon fine. Non è mai nato nessun essere umano con due cromosomi x pienamente attivi in tutte le sue cellule. La gravidanza non prosegue neanche se entrambi gli x vengono involontariamente spenti. Per questo motivo nelle prime fasi della gravidanza si perdono più embrioni femminili, spesso prima ancora che una donna sappia di essere incinta.

Le cellule che formano l'embrione maschile sono molto più semplici. Nessuna di loro deve essere spenta o deve inattivare un cromosoma x per trasformarlo in un corpo di Barr. Perciò i maschi sono più facili da produrre. Dopotutto hanno soltanto un x.

Parlando di superiorità genetica femminile, potreste pensare che il discorso finisca qui. In realtà è appena cominciato. Non solo le donne hanno più opzioni genetiche tra cui poter scegliere all'interno di ogni cellula, ma hanno anche la capacità di cooperare e condividere la loro conoscenza genetica differenziata *tra* le loro cellule. Questa forma di cooperazione cellulare avviene contemporaneamente tra e dentro milioni di cellule femminili, che collaborano mettendo in comune il proprio sapere genetico collettivo per affrontare gli ostacoli.

Ed è questa migliore cooperazione a creare i presupposti per la straordinaria resilienza che solo le donne possiedono.

[1*] Come si è accennato nell'introduzione, si possono ereditare molte variazioni dei cromosomi sessuali, comprese alcune variazioni rare come la sindrome di Turner o 45,XO; la sindrome della tripla X o 47,XXX; la sindrome di Klinefelter o 47,XXY; la sindrome di Jacobs o 47,XYY; la tetrasomia X o 48,XXXX o e la pentasomia X o 49,XXXXX.

[2*] Alcune ricerche recenti stanno portando alla luce nuovi risvolti sulla salute di molti geni presenti nel cromosoma Y. Sfortunatamente per i maschi, spesso non si tratta di buone notizie. Alcune informazioni genetiche presenti sul cromosoma Y sono correlate a una maggiore presenza di infiammazioni, a una soppressione della risposta adattativa protettiva del sistema immunitario e persino a un maggior rischio di coronaropatia.

[3*] Fino a pochi anni fa conoscevamo soltanto due piccole aree collocate alle estremità del cromosoma X chiamate "regioni pseudoautosomiche 1 e 2", che nelle femmine restano attive sull'X silenziato o corpo di Barr. Si tratta di regioni genetiche contenenti solo una trentina di geni, cioè solo qualche pagina del nostro codice genetico, e che si estendono quindi molto poco rispetto al resto del cromosoma X.

[4*] In un alveare sano, in un'estate produttiva, i fuchi possono costituire dall'1 al 15 per cento dell'intera popolazione dell'alveare, che va dalle cinquantamila alle settantacinquemila api.

[5*] I diamanti più rari sono di colore blu e si pensa che si formino ancora più in profondità, oltre seicento chilometri sotto la superficie della Terra.

[1] S.L. Gersen, M.B. Keagle, *The Principles of Clinical Cytogenetics*, Humana Press, New York 2013; R.J. McKinlay Gardner, G.R. Sutherland, L.G. Shaffer, *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*, Oxford University Press, New York 2013; E.E. Pyeritz, B.R. Korf, W.W. Grody (a cura di), *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics*, Academic Press, London 2018.

[2] G.E. Crawford, W.L. Ledger, *In Vitro Fertilisation/Intracytoplasmic Sperm Injection beyond 2020*, "British Journal of Obstetrics and Gynaecology", 126(2019), n. 2, pp. 237-243; G. Vogel, M. Enserink, *Nobel Prizes. Honor for Test Tube Baby Pioneer*, "Science", 330(2010), n. 6001, pp. 158-159.

[3] L. Gálvez, B. Harris, *Gender and Well-Being in Europe: Historical and Contemporary Perspectives*, Routledge, Abingdon 2016; E. McCauley, *Challenges in Educating Patients and Parents about Differences in Sex Development*, "American Journal of Medical Genetics Part C Seminars in Medical Genetics", 175(2017), n. 2, pp. 293-299.

[4] Ho parlato di questo caso nel mio libro *L'eredità flessibile: come i nostri geni ci cambiano la vita e come la vita cambia i nostri geni*, traduzione di V.B. Sala, Milano, Feltrinelli 2015. Per ulteriori informazioni sul gene SOX3 e il suo ruolo nell'inversione sessuale, vedi i seguenti articoli: S. Moalem, R. Babul-Hirji, D.J. Stavropolous, D. Wherrett, D.J. Bägli, P. Thomas, D. Chitayat, *XX Male Sex Reversal with Genital Abnormalities Associated with a De Novo SOX3 Gene Duplication*, "American Journal of Medical Genetics Part A", 158A(2012), n. 7, pp. 1759-1764; A. Vetro, M.R. Dehghani, L. Kraoua, R. Giorda, S. Beri, L. Cardarelli, M. Merico, E. Manolakos, A. Parada-Bustamante, A. Castro, O. Radi, G. Camerino, A. Brusco, M. Sabaghian, C. Sofocleous, F. Forzano, P. Palumbo, O. Palumbo, S. Calvano, L. Zelante, P. Grammatico, S. Giglio, M. Basly, M. Chaabouni, M. Carella, G. Russo, M.C. Bonaglia, O. Zuffardi, *Testis Development in the Absence of SRY: Chromosomal Rearrangements at SOX9 and SOX3*, "European Journal of Human Genetics", 23(2015), n. 8, pp. 1025-1032; X.Y. Xia, C. Zhang, T.F. Li, Q.Y. Wu, N. Li, W.W. Li, Y.X. Cui, X.J. Li, Y.C. Shi, *A Duplication Upstream of SOX9 Was Not Positively Correlated with the SRY-Negative 46, XX Testicular Disorder of Sex Development: A Case Report and Literature Review*, "Molecular Medicine Reports", 12(2015), n. 4, pp. 5659-5664.

[5] R. Bhatia, *Gender Before Birth: Sex Selection in a Transnational Context*, University of Washington Press, Seattle 2018.

[6] M.N. Vergara, M.V. Canto-Soler, *Rediscovering the Chick Embryo as a Model to Study Retinal Development*, "Neural Development", 7(2012), p. 22; C.M. Haqq, P.K. Donahoe, *Regulation of Sexual Dimorphism in Mammals*, "Physiological Reviews", 78(1998), n. 1, pp. 1-33.

[7] Si stima che farmaci e medicine a base di erbe impiegati per la selezione sessuale provochino migliaia di nascite di bambini morti, oltre ad aumentare il rischio di malformazioni congenite. Secondo uno studio recente le donne sarebbero tre volte più a rischio se hanno assunto farmaci a base di erbe durante la gravidanza. Ecco alcuni articoli e redazionali che descrivono lo stato attuale del problema: S.B. Neogi, P.H. Negandhi, N. Sandhu, R.K. Gupta, A. Ganguli, S. Zodpey, A. Singh, A. Singh, R. Gupta, *Indigenous Medicine Use for Sex Selection during Pregnancy and Risk of Congenital Malformations: A Population-Based Case-Control Study in Haryana, India*, "Drug Safety", 38(2015), n. 9, pp. 789-797; S.B. Neogi, P.H. Negandhi, A. Ganguli, S. Chopra, N. Sandhu, R.K. Gupta, S. Zodpey, A. Singh, A. Singh, R. Gupta, *Consumption of Indigenous Medicines by Pregnant Women in North India for Selecting Sex of the Foetus: What Can It Lead to?*, "BMC Pregnancy and Childbirth", 15(2015), p. 208.

[8] S. Brush, *Nettie M. Stevens and the Discovery of Sex Determination by Chromosomes*, "Isis", 69(1968), n. 2, pp. 163-172; G.M. Wessel, *Y Does It Work This Way? Nettie Maria Stevens (July 7, 1861-May 4, 1912)*, "Molecular Reproduction and Development", 78(2011); M.B. Ogilvie, C.J. Choquette, *Nettie Maria Stevens (1861-1912): Her Life and Contributions to Cytogenetics*, "Proceedings of the American Philosophical Society", 125(1981), n. 4, pp. 292-311.

[9] S. Kalantry, J.L. Mueller, *Mary Lyon: A Tribute*, "The American Journal of Human Genetics", 97(2015), n. 4, pp. 507-510; S. Rastan, *Mary F. Lyon (1925-2014)*, "Nature", 518(2015), n. 7537, p. 36; G. Watts, *Mary Frances Lyon*, "The Lancet", 385(2015), n. 9970, p. 768; C. Morey, P. Avner, *The Demoiselle of X-Inactivation: 50 Years Old and As Trendy and Mesmerising As Ever*, "PLOS Genetics", 7(2011), n. 7, p. E1002212.

[10] A. Sahakyan, Y. Yang, K. Plath, *The Role of Xist in X-Chromosome Dosage Compensation*, "Trends in Cell Biology", 28(2018), n. 12, pp. 999-1013; A.V. Gendrel, E. Heard, *Noncoding RNAs and Epigenetic Mechanisms during X-Chromosome Inactivation*, "Annual Review of Cell and Developmental Biology", 30(2014), pp. 561-580; A. Wutz, *Gene Silencing in X-Chromosome Inactivation: Advances in Understanding Facultative Heterochromatin Formation*, "Nature Reviews Genetics", 12(2011), n. 8, pp. 542-553.

[11] Per l'articolo originale di Mary Lyon, vedi M.F. Lyon, *Gene Action in the X-chromosome of the Mouse (Mus musculus L.)*, "Nature", 190(1961), pp. 372-373.

[12] M.D. Breed, E. Guzmán-Novoa, G.J. Hunt, *Defensive Behavior of Honey Bees: Organization, Genetics, and Comparisons with Other Bees*, "Annual Review of Entomology", 49(2004), pp. 271-298; B.N. Metz, D.R. Tarpy, *Reproductive Senescence in Drones of the Honey Bee (Apis mellifera)*, "Insects", 10(2019), n. 1.

[13] S.R. Howard, A. Avargues-Weber, J.E. Garcia, A.D. Greentree, A.G. Dyer, *Numerical Cognition in Honeybees Enables Addition and Subtraction*, "Science Advances", 5(2019), n. 2, p. eaav0961; S.R. Howard, A. Avargues-Weber, J.E. Garcia, A.D. Greentree, A.G. Dyer, *Symbolic Representation of Numerosity by Honeybees (Apis mellifera): Matching Characters to Small Quantities*, "Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences", 286(2019), n. 1904, p. 20190238.

[14] Il rapporto tra i sessi alla nascita è disponibile per quasi tutti i paesi del mondo negli archivi di UNdata, disponibile all'indirizzo [bit.ly/39lxzpO].

2

Resilienza

Perché le donne sono più difficili da spezzare

Il dottor Barry J. Marshall era disperato.[1] Già da qualche anno lui e il patologo Robin Warren avevano elaborato una teoria che faceva risalire a un microbo l'ulcera peptica[1*] e persino il cancro allo stomaco dei loro pazienti, ma restava ancora un problema da risolvere: erano in pochi a sostenerla. Nei primi anni ottanta il mondo della medicina era arroccato sulle proprie posizioni. Chi si credevano di essere questi due sconosciuti della lontana Australia occidentale, senza nessuna ricerca o pubblicazione di rilievo alle spalle?

Molto prima che Warren e Marshall avviassero la loro collaborazione nel 1981, gli specialisti ritenevano che la gastrite e l'ulcera peptica fossero il risultato del troppo stress e di una dieta inappropriata a base di cibi molto piccanti. In pratica questo dogma consolidato non veniva messo in discussione. All'epoca il trattamento più comune prevedeva l'impiego degli antagonisti dei recettori H2 dell'istamina, una classe di farmaci utilizzati per ridurre la quantità di acido prodotto nello stomaco. Questa scelta aveva una sua logica, poiché partiva dall'idea che le ulcere fossero il risultato di comportamenti che inducevano una sovrapproduzione di acido. Lungi dal sollevare dubbi sul dogma dell'"eccesso di acido", i chirurghi presero le mosse dallo stesso ragionamento e iniziarono a specializzarsi nella rimozione di parti dello stomaco e dell'intestino superiore dei pazienti ritenendo che fosse il modo più semplice per

rendere la loro vita gestibile. Per qualche motivo, la maggior parte dei pazienti affetti da questo disturbo erano uomini.

Eppure, ogni volta che Warren analizzava con il suo microscopio da anatomo-patologo campioni bioptici di pazienti con ulcere, notava qualcosa che contrastava con tutto quello che gli avevano insegnato. «Ho preferito credere ai miei occhi che ai manuali di medicina o all'ordine dei medici», scrisse Warren nel suo libro *Helicobacter Pioneers*.[2] Le sue prime ricerche indicavano che la vera causa dell'ulcera e del cancro allo stomaco che osservava quasi esclusivamente nei suoi pazienti maschi fosse un microbo a forma di vite chiamato *Helicobacter pylori*. Secondo l'ortodossia dell'epoca, lo stomaco era troppo acido per permettere a qualsiasi batterio di sopravvivere e crescere al suo interno, pertanto c'erano scarsissime possibilità che in ambito medico qualcuno prendesse sul serio le conclusioni dei clinici. Come scrisse Warren, «in effetti ci fu un solo medico che credette nei miei studi: mia moglie Win, una psichiatra, che mi incoraggiò ad andare avanti».

Warren e Marshall sapevano che i risultati da loro osservati al microscopio non erano immaginari. Erano certi che questo microbo potesse tranquillamente vivere in un ambiente acido, e anzi vi prosperasse; di lì arrivarono a ritenere che fosse in grado anche di causare un'infiammazione nel rivestimento dello stomaco, fino a provocarne la corrosione.

Insomma, l'ulcera non aveva niente a che vedere con lo stress o con la dieta. Non bisognava fare altro che intervenire sull'agente patogeno. Uccidere il microbo per curare la malattia.

In un'intervista del 2010 Marshall dichiarò: «Avevo fatto una scoperta che poteva far saltare un settore da 3 miliardi di dollari».[3] Naturalmente si riferiva al settore farmaceutico. Ed era vero: c'era chi si era arricchito con

l'idea che l'ulcera fosse provocata dal fumo, dall'alcol, da una vita stressante e dal cibo piccante. Non è difficile immaginare che avrebbero incontrato la resistenza di chi produceva e vendeva nuove classi di farmaci per ridurre l'acidità dello stomaco, rendendo sopportabile il dolore dovuto all'ulcera. Farmaci che non curavano i pazienti, ma si limitavano ad alleviarne i sintomi.

E che cosa fa un giovane medico che è stufo di sentirsi ignorato o svilito? Come comportarsi quando a insabbiare il tuo lavoro ci si mettono l'ortodossia medica da una parte e Big Pharma dall'altra? Il dottor Marshall decise di bere una brodaglia spumosa piena di microbi *H. pylori* estratti da uno dei suoi pazienti, sperando così di ammalarsi.

Funzionò. Sulle prime il dottor Marshall avvertì un lieve fastidio allo stomaco, a cui nel giro di cinque giorni si aggiunse il vomito e, dopo dieci, un'infiammazione allo stomaco, che era stato completamente colonizzato dall'*H. pylori*. Il suo corpo fu colpito da un'infiammazione e da una gastrite dovuta a un'infezione da *H. pylori* ed era sulla buona strada per sviluppare un'ulcera conclamata. A quel punto intervenne sua moglie Adrienne e riuscì a convincerlo che era giunto il momento di prendere un antibiotico.

L'antibiotico estirpò l'*H. pylori* dallo stomaco del dottor Marshall, che giunse a una piena guarigione. Ma, nonostante quest'ulteriore evidenza sperimentale a sostegno della sua tesi, molti clinici non erano ancora convinti e ci vollero quasi altri dieci anni di sensibilizzazione prima che iniziassero a prenderla sul serio. Infine Marshall e Warren riuscirono a convincere il mondo della veridicità della teoria, e nel 2005 per la loro scoperta rivoluzionaria furono persino insigniti del premio Nobel per la medicina.

Fortuna che il dottor Marshall non provò a infettare la moglie Adrienne con l'*H. pylori*. Se si fosse proposta per l'esperimento, forse oggi milioni di

persone nel mondo soffrirebbero ancora inutilmente, e il marito non avrebbe vinto il premio Nobel. Se lei, o qualsiasi altra femmina genetica se è per questo, avesse bevuto quella brodaglia al posto suo, forse l'esperimento sarebbe fallito.

Da tempo si sa che l'ulcera è fino a quattro volte più comune negli uomini, anche se prima non se ne conosceva il motivo.[4] Oggi non vi sono dubbi che ciò dipenda dal fatto che i maschi non hanno la stessa capacità delle femmine di combattere adeguatamente microbi come virus e batteri. Non solo i maschi sono incapaci di lanciare una risposta immunologica vigorosa pari a quella delle femmine genetiche, ma sono anche più inclini a soffrire di gastrite, ulcera peptica e persino cancro allo stomaco se attaccati da microbi.[5]

Alcune ricerche recenti indicano che le diverse risposte di uomini e donne a un'infezione da *H. pylori* possano essere mediate da ormoni come gli estrogeni. Effettivamente, la somministrazione a topi maschi di un certo tipo di estrogeno chiamato estradiolo ha contribuito a ridurre la gravità delle lesioni gastriche provocate da *H. pylori*. Negli esseri umani, per esempio, il trattamento di linee cellulari di adenocarcinoma gastrico (anche noto come cancro allo stomaco) con estradiolo sembra inibirne la crescita.[6] Perciò la maggiore incidenza del cancro negli uomini in seguito a un'infezione potrebbe non essere dovuta esclusivamente all'*H. pylori*. Le femmine genetiche sono semplicemente più resilienti degli uomini nella gestione dello stress.

La differenza nel livello di ormoni sessuali presenti nel nostro corpo, come estrogeni e testosterone, è dettata dai cromosomi che ereditiamo, e lo stesso vale per la formazione delle gonadi che producono gli ormoni sessuali, ovvero i testicoli e le ovaie: se ho ereditato un cromosoma Y e le mie gonadi sono i testicoli, nel mio corpo ci saranno più testosterone che

estrogeni; senza l'Y, avrò più estrogeni nel sangue. La resilienza femminile è in parte il risultato degli ormoni sessuali, in parte una conseguenza della diversità, della cooperazione e quindi della superiorità dei cromosomi femminili, dovuta alla presenza di più di un cromosoma X tra cui scegliere.

Posto che per resilienza intendiamo la capacità di superare le difficoltà e le tribolazioni della vita, le opzioni genetiche delle donne le aiutano ad affrontare una delle sfide più grandi in assoluto: come non farsi distruggere da patogeni come quello dell'ulcera peptica scoperto da Barry Marshall e Robin Warren.

Le migliaia di milioni di microbi presenti nel nostro ambiente sono sempre a caccia di un bersaglio facile, motivo per cui ogni organismo evoluto – che si tratti di una quercia, di un bulldog o di un essere umano – è dotato di un qualche tipo di sistema di difesa immunitaria. La pelle e gli enzimi antimicrobici digestivi forniscono un'importante barriera per ridurre le possibilità di ingresso o colonizzazione da parte di agenti patogeni. Ma che cosa accade quando le barriere fisiche non bastano?

Entra in scena il sistema immunitario, che si è evoluto fino a gestire non solo le cellule divenute patogene e cancerose, ma anche parassiti come i vermi intestinali. Il sistema immunitario non è un organo specifico come il cuore o il cervello. E questo è un bene, perché deve essere attivo nello spazio e nel tempo, sempre e comunque.

Se si considerano le differenze generali tra gli uomini e le donne rispetto alla capacità di combattere tutta una serie di infezioni microbiche, i risultati clinici sono stupefacenti. Che si tratti di batteri come lo *Staphylococcus aureus*, il *Treponema pallidum* della sifilide o il *Vibrio vulnificus* della vibriosi, le donne riescono decisamente meglio a contrastare questi microrganismi infettivi.[7]

Senza un sistema immunitario forte ci si può ritrovare con un'infezione da *H. pylori* che non si è in grado di combattere o con un disturbo ancora più letale. E le femmine sono più equipaggiate non solo contro i batteri. Lo stesso vale per i virus.

La pioggia era assordante e dalla finestra dell'orfanotrofio Tarn Nam Jai vedevo che il livello dell'acqua cominciava a salire. Alla fine si allagò l'intera strada e i bambini si ritrovarono isolati dal resto della città.

C'è un motivo per cui Bangkok era chiamata la Venezia dell'Est. Molto prima che venissero asfaltati, i canali erano impiegati per il trasporto di persone, animali e merci. Ma in giornate come quella, nel mezzo della stagione delle piogge del 1997, era come tornare al passato, e quando la città iniziò ad allagarsi, l'acqua tornò a sommergere le strade secondarie.

Ma, con il livello dell'acqua che continuava a salire, non avevo tempo per riflettere sulle antiche glorie di Bangkok. Avevo una decina di bambini a cui badare, alcuni dei quali positivi all'HIV. Quando il tuo sistema immunitario è stato decimato da un virus che ha elaborato una strategia evolutiva proprio a questo scopo, hai bisogno di tutta l'assistenza medica possibile.

Il problema delle alluvioni spesso non è soltanto l'acqua, ma quello che si porta dietro. Notai un ratto che correva nervosamente in cerchio su una piccola asse di legno che galleggiava sulla strada. Significava che le acque fognarie entrano entrate nel flusso che si era formato di fronte all'orfanotrofio, ormai simile a un fiume. Per i sei bambini positivi all'HIV di Tarn Nam Jai l'esposizione a un carico microbico superiore al normale costituiva un serio pericolo, perché l'HIV tende a infettare e uccidere le cellule immunitarie. Anche una semplice infezione cutanea può diventare rapidamente letale nei soggetti affetti da HIV.

Un vicino pagaiava allegramente avanti e indietro per le strade allagate su un canotto gonfiabile, traendo in salvo le persone intrappolate dall'acqua sempre più alta. Durante la mia permanenza in Thailandia incontrai molti individui attivi e indipendenti come lui, due tratti che spesso si accompagnavano a una propensione per il *sanuk*, concetto che potremmo tradurre grosso modo come "divertente": se non è *sanuk*, non ne vale la pena. Diventa anche un meccanismo psicologico per gestire i momenti più difficili della vita, quando la tua strada e la tua casa si allagano. Personalmente, quell'estate ho imparato molto sul *sanuk* e ho visto come aiutasse la gente a superare situazioni terribili, come assistere dei bambini malati.

L'orfanotrofio era una struttura in teak messa in piedi settantacinque anni prima e ristrutturata di recente. Era circondata da un rigoglioso giardino con un laghetto, dove a volte i sonori richiami degli uccelli ci facevano dimenticare di trovarci in un trafficato paesaggio urbano. L'edificio ospitava le vittime più giovani di un'epidemia galoppante che stava iniziando ad avere un serio impatto sulla popolazione thailandese.

Tutti i bambini di Tarn Nam Jai erano figli di donne positive all'HIV. All'epoca, intorno alla metà degli anni novanta, erano ancora molti a contrarre l'infezione nel grembo materno. La probabilità di trasmissione del virus nel corso di una gravidanza priva di complicazioni si aggirava intorno al 50 per cento, un dato che trovava conferma nei bambini presenti all'orfanotrofio. (Recentemente il governo thailandese ha compiuto passi enormi, riuscendo per primo tra i paesi asiatici a eliminare di fatto la trasmissione dell'HIV da madre a figlio.)[8]

L'istituto era stato fondato con l'idea di creare una casa-famiglia per i minori sieropositivi e un centro adozioni per quelli che sottoposti al test risultavano negativi. Poiché in quel periodo il test per l'HIV era ancora

basato sugli anticorpi, dovevamo attendere almeno sei mesi prima di effettuarlo e scoprire se i neonati erano infetti. È questo, infatti, il tempo che normalmente occorre al sangue, dopo la nascita, per smaltire gli anticorpi materni, proteine prodotte da cellule specializzate del sistema immunitario chiamate cellule B.

Al Tarn Nam Jai vidi con i miei occhi quanto fossero vulnerabili i maschi genetici rispetto alle femmine. Chiunque abbia dovuto assistere dei bambini sa bene quanto spesso si ammalino. Questa tendenza, naturalmente, diventa ancora più accentuata nei bambini sieropositivi.

Mi colpì il fatto che, quando nell'orfanotrofio si diffondeva un'infezione, spesso i maschi positivi all'HIV si ammalavano per primi e in forma molto più grave rispetto alle femmine positive. E talvolta i maschi si ammalavano prima delle femmine anche senza essere positivi all'HIV.

Poco dopo il mio arrivo in Thailandia conobbi Nuu e Yong-Yut. Pur essendo diversi come il giorno e la notte, questi due bambini stavano tutto il tempo insieme a correre e giocare. Nuu era silenziosa e guardinga, come indica il suo nomignolo, che in thailandese significa "topo". Yong-Yut, al contrario, cantava a squarciagola e non perdeva occasione per infastidire Nuu. Il suo soprannome, che significa "grande combattente", gli era stato affibbiato perché era sempre il più malato di tutti.

Anch'io mi accorsi subito che Yong-Yut era molto più soggetto alle infezioni della sua amichetta. Non c'era una vera spiegazione, perché erano entrambi affetti dal virus dell'immunodeficienza umana. Ogni volta che un nuovo microbo si insinuava nell'orfanotrofio, i membri più esperti del personale lanciavano lo stesso avvertimento che avrei sentito da Rebecca nel reparto di terapia intensiva neonatale quindici anni dopo: tenere d'occhio i maschietti.

All'epoca mi chiedevo perché i maschi sembrassero tanto più deboli. Solo in seguito avrei scoperto perché Nuu sembrava gestire meglio l'infezione da HIV rispetto ad alcuni dei maschi positivi dell'orfanotrofio.

Oggi sappiamo che, anche quando vengono trattati con lo stesso cocktail di farmaci antivirali chiamato HAART,[2*] uomini e donne sieropositivi hanno spesso esiti diversi.[9] I farmaci antivirali, come quelli della terapia HAART, intervengono nella replicazione dei virus come l'HIV, rallentando la loro crescita e diffusione all'interno del corpo. Poiché l'HIV tende a infettare e uccidere cellule immunitarie come i linfociti CD4+, ridurre il numero dei virus circolanti permette al sistema immunitario di ristabilirsi. Perciò è importante l'aumento del numero di queste cellule, perché ci permette di contrastare altre infezioni microbiche opportunistiche.

Eppure, appena un anno dopo l'avvio della terapia HAART gli uomini sviluppano tubercolosi e polmonite in numero superiore rispetto alle donne.[10] Come mai? Proprio come nel ragionamento erroneo sul rapporto tra gli uomini e l'ulcera, si riteneva che alcune delle differenze riscontrate nell'esito e nel trattamento dell'infezione da HIV fossero comportamentali. Molti pensavano che i maschi rispondessero peggio delle femmine al regime HAART semplicemente perché non erano altrettanto diligenti nell'assunzione dei farmaci. Oggi sappiamo però che i cromosomi sessuali hanno un peso nella risposta del corpo alle infezioni da HIV. Le donne sieropositive, per esempio, hanno un conteggio dei linfociti CD4+ più alto rispetto agli uomini nei primi anni dell'infezione, un dato che, come si è detto, è un importante indicatore di forza immunologica. Si è scoperto inoltre che rispetto agli uomini le donne hanno livelli inferiori di HIV nel sangue. Quindi è possibile che il sistema immunitario delle donne, almeno

inizialmente, sia molto più forte nel contrastare infezioni virali come quelle da HIV.

Quando il corpo umano viene invaso da un microbo, gran parte della risposta immunologica risiede nella capacità delle cellule B di produrre anticorpi. Queste cellule sono una specie di fabbriche specializzate nella creazione di anticorpi specifici compatibili o combacianti con una struttura dell'invasore chiamata immunogeno. Quanto più saldamente un immunogeno si legherà a un anticorpo, tanto migliore sarà il risultato. Una volta che vengono attivate e ingaggiano un combattimento, le cellule B conservano una cellula della memoria che potrà essere richiamata anni dopo qualora venissero riattaccate dallo stesso microbo.

Questo sistema viene impiegato in ogni vaccinazione. Un'iniezione di immunogeni microbici sul paziente consente al suo corpo di produrre anticorpi che si leghino bene con un dato patogeno, in modo che se mai dovessero rincontrarlo saranno già un passo avanti nella lotta per la sopravvivenza. Se non riuscissimo a produrre un particolare anticorpo costruito su misura per un preciso invasore, non rimarremmo in vita a lungo su questo pianeta.

Quando una cellula B produce un anticorpo che si lega a un invasore, "passa di grado" e procede al perfezionamento dell'anticorpo per creare un incastro ancora più forte e saldo. Migliore è l'incastro, maggiori saranno le chance di sopravvivere a un'infezione. Di solito questo addestramento degli anticorpi avviene nel tessuto linfoide dell'organismo.

Le femmine genetiche si sono evolute in modo da produrre anticorpi che si leghino meglio agli invasori microbici da colpire.[11] Per garantire incastri più tenaci, le cellule B intraprendono una serie di mutazioni. Se queste avvengono nei geni del corpo preposti alla generazione di anticorpi, è possibile che finiscano per produrne di più adatti. Quando le

cellule B vengono istruite per produrre anticorpi migliori, le mutazioni si susseguono a un passo che presto diventa circa un milione di volte superiore alla norma, nel cosiddetto processo di ipermutazione somatica. Da questo processo di perfezionamento degli anticorpi sono interessate le cellule B sia dei maschi sia delle femmine. Ma le donne impiegano più energia per continuare ad ammaestrare le loro cellule B attraverso ulteriori cicli di mutazioni, finché non sono in grado di creare gli anticorpi più adatti e quindi di combattere le infezioni in maniera più efficace rispetto agli uomini. Vi sono diverse teorie sul perché l'ipermutazione avvenga con maggiore efficacia nelle donne, ma una cosa è certa: dal punto di vista immunologico, in virtù della loro particolare evoluzione, le donne superano gli uomini per numero di mutazioni.

Ciò può contribuire a spiegare perché le donne riescono meglio nella produzione e nell'impiego degli anticorpi: le loro cellule B sono più decise e più abili a trovare i migliori. Il cromosoma X contiene molti geni coinvolti nelle funzioni immunitarie. In ogni cellula immunitaria le donne hanno due diversi cromosomi X che conterranno diverse versioni degli stessi geni immunologici.[12] Perciò per natura le donne hanno due popolazioni di ciascun tipo di cellula immunitaria, le quali usano prevalentemente l'uno o l'altro cromosoma X. Essendo dotate di cellule immunitarie geneticamente diverse come le cellule B, le cellule femminili sono in grado di avviare una competizione positiva per produrre i migliori anticorpi possibili. Gli uomini, naturalmente, non raggiungono neanche lontanamente un simile livello di competizione, poiché le loro cellule B impiegano tutte lo stesso identico cromosoma X.

C'è un'altra ragione per cui le donne potrebbero essere più inclini a creare anticorpi migliori. Molte donne forniscono ai loro figli gli anticorpi necessari nei primi mesi di vita. Il sistema immunitario di un feto non è

pienamente attivo nell'utero, probabilmente a causa di un adattamento evolutivo teso a evitare che inizi per sbaglio ad attaccare la madre. Così, in molti casi sono le madri a fornire gli anticorpi ai propri figli mediante l'allattamento al seno, che offre un vantaggio in termini immunologici. Secondo alcuni studi, i bambini allattati al seno corrono un minor rischio di infezioni del tratto respiratorio inferiore anche a distanza di anni, in età prescolare.[13]

Il processo che innesca un maggior numero di mutazioni per arrivare ad anticorpi più adatti, tuttavia, può anche fallire clamorosamente – questo sempre nei maschi. *H. pylori* può sabotare il processo di ipermutazione e fare in modo che le cellule epiteliali che rivestono le pareti dello stomaco mutino senza motivo, il che in ultima istanza può portare a un cancro allo stomaco.[14] Ancora non si sa esattamente perché, ma gli uomini, di nuovo, sembrano particolarmente soggetti a questa anomalia.

Nell'aprile 1924 alle porte di Vienna uno scrittore poco noto si affidava alle cure amorevoli di sua sorella Ottla. Gli attacchi di fame che erano diventati una costante delle sue giornate iniziavano a essergli d'intralcio nel lavoro. Ma con l'aggravarsi della malattia, per quanta fame potesse avere, non c'era modo di farlo mangiare.

Sigillato come una tomba egizia, l'esofago di Franz Kafka cominciò a chiudersi al mondo e, purtroppo per lo scrittore praghese, anche al cibo. Questo inabissamento dell'apparato digerente era provocato da milioni di microbi invisibili che pian piano si erano infilati nel suo tessuto laringeo. Non stupisce che questa terribile malattia prendesse il nome di "consunzione", visto che spesso le sue vittime, dopo una vita esuberante, si riducevano a versioni scarnificate e irriconoscibili di loro stesse.

La tubercolosi (TBC) è un morbo che consuma le sue vittime lentamente, per molti anni. Fa strage di vite umane sin da quando l'uomo ha iniziato a addomesticare gli animali. Si pensa che il *Mycobacterium tuberculosis*, il microbo infettivo che ha ucciso milioni di persone, abbia compiuto un salto di specie dai bovini agli esseri umani circa diecimila anni fa, nell'antica Mezzaluna fertile, un'area che oggi si estende dall'Egitto all'Iraq. Ma non è una realtà circoscritta a un lontano passato: ancora oggi nel mondo 10 milioni di persone sono affette da tubercolosi.

Invece di lanciare un potente attacco microbico in piena regola, questo batterio astuto infierisce sulle difese dell'organismo agendo sul lungo periodo. Una volta stabilitasi, l'infezione cronica ingaggia una lotta perenne con le difese immunologiche del corpo mediante un processo di logoramento. In pratica ciò significa che chi è fisicamente indebolito dal diabete o da un'altra infezione come l'HIV è molto più soggetto alla TBC. Questa battaglia microbica asimmetrica favorisce l'aggressore e con il tempo lascia sistematicamente indebolito chi ne è affetto.

Il sintomo rivelatore della tubercolosi era uno sputo di sangue rosso su un fazzoletto bianco. Tra il Seicento e l'Ottocento circa un quarto delle morti era causato dalla TBC. Con la rivoluzione industriale, in particolare, milioni di persone iniziarono a tossire sangue (il termine medico è emottisi) perché affette da TBC. All'epidemia di tubercolosi dell'Ottocento contribuirono molti fattori: gli ambienti domestici poco ventilati ne favorirono la propagazione, mentre la malnutrizione soppresse l'immunità al microbo e la scarsità di illuminazione naturale ridusse la quantità di vitamina D prodotta dal corpo.[3*]

Kafka descrisse i classici sintomi della TBC in una lettera all'amico Max Brod mentre la malattia infestava il suo corpo. Scrisse: «Soprattutto è aumentata la stanchezza. Resto steso per ore sulla sedia a sdraio in uno

stato crepuscolare... Non sto bene, d'accordo che il medico afferma che la faccenda nel polmone è regredita per metà, io però direi che sto molto più che doppiamente peggio, mai finora ho avuto una tosse simile, mai una simile debolezza».

Con il diffondersi della TBC all'interno del suo corpo fino a invadere la laringe, Kafka doveva masticare il cibo centinaia di volte per riuscire a inghiottirlo senza soffocare. È difficile immaginare quanto possano essere stati spiacevoli gli ultimi mesi della sua vita.

Il 3 giugno 1924, quando il suo corpo soccombette alle complicazioni della tubercolosi, Kafka aveva quarant'anni.[15] Si fece promettere da Max Brod che non avrebbe letto né divulgato i suoi scritti incompiuti, invece di consegnarli alle fiamme. Brod non lo ascoltò.

Come cocci di ceramica da riassemblare, Brod ricostruì i capitoli e i frammenti testuali per arrivare alle opere complete che secondo lui Kafka avrebbe voluto. La verità è che non abbiamo idea di come sarebbero stati *Il processo* e gli altri romanzi se Kafka fosse sopravvissuto per terminarli.

Sappiamo invece per certo che le sue chance di portarli a compimento erano drasticamente limitate dal solo fatto di essere un maschio genetico. Malgrado tutti i progressi della medicina moderna, nel 2017 gli uomini rappresentano ancora quasi i due terzi degli 1,3 milioni di morti di TBC.

Un altro esempio della superiorità immunologica femminile nel far fronte a una malattia è offerto da uno sfortunato incidente noto come il disastro di Lubecca.[16] Nel 1929 a 251 neonati fu somministrata inavvertitamente una dose del bacillo di Calmette-Guérin (BCC), un vaccino antitubercolare, contaminato dal *Mycobacterium tuberculosis*, il batterio della TBC. I neonati che morirono dopo la somministrazione del vaccino contaminato erano in gran parte maschi.

Le femmine genetiche sono molto brave a uccidere i microbi.[4*] Uno dei pochissimi batteri a cui le femmine sembrano più soggette è l'*Escherichia coli*. Ciò è probabilmente dovuto a fattori anatomici (non immunologici), che rendono le donne più suscettibili alle infezioni del tratto urinario causate da microbi come l'*E. coli*. Per la stessa ragione nelle femmine sono più comuni anche infezioni fungine come quelle provocate dalla *Candida albicans*. Considerate le differenze anatomiche tra i genitali esterni e interni dei sessi genetici, c'è persino da stupirsi che le femmine riescano a respingere la valanga di microbi invasori esistenti.

A prescindere dal sesso genetico, la più grande minaccia al prolungamento della nostra sopravvivenza collettiva sul pianeta sarà sempre di natura infettiva. Ancora oggi, a distanza di settant'anni dalla scoperta degli antibiotici, i patogeni microbici si annoverano tra i killer più spietati sulla faccia della Terra. Come all'epoca di Kafka la TBC storpiava e uccideva un numero catastrofico di persone, oggi stanno emergendo nuove forme di questo microbo resistenti a molti degli antibiotici presenti nel nostro arsenale.

La tubercolosi multiresistente (o MDR-TB) sta diventando sempre più difficile da curare proprio per questo motivo, poiché molti degli antibiotici che un tempo uccidevano il microbo oggi si rivelano inefficaci.[17] Una minaccia ancor più pericolosa arriva da un'altra forma della malattia, chiamata tubercolosi estensivamente resistente ai farmaci (XDR-TB), che è immune a un numero di antibiotici ancora più esteso.

A girare il mondo non sono solo le persone, ma anche i microbi. La XDR-TB è stata registrata in 123 stati del mondo, compresi gli Stati Uniti. Questa consapevolezza mi ha indotto a dedicare gran parte della mia vita professionale allo sviluppo di nuovi agenti antibiotici per contrastare la

crescente minaccia di infezioni da supervirus, cioè microbi multiresistenti.

Quando il nostro sistema immunitario non riesce a gestire da solo i microbi predatori, per rimuovere le infezioni ci affidiamo ad antibiotici e ad antivirali. I farmaci, però, offrono una soluzione solo fino a un certo punto, perché tutti i microbi prima o poi sviluppano una resistenza anche a quelli più avanzati e potenti: come sempre, la vita riesce a superare tutti gli ostacoli che incontra lungo il suo percorso. Per questo è importante imparare a conoscere il più possibile il nostro sistema innato di difesa immunitaria. Neanche i migliori antibiotici e antivirali oggi "curano" le nostre infezioni; si limitano a concederci una piccola tregua e a darci manforte nella battaglia contro i microbi. Ma è sempre il nostro sistema immunitario a dover completare l'opera.

Sopravvivere nel brodo di patogeni in cui viviamo è una delle più grandi sfide che ci tocca affrontare come esseri umani.[18] Che si tratti di trionfare su una grave infezione batterica, di sconfiggere la forma più recente di influenza A o più in generale di resistere ai traumi associati alle carestie e alle epidemie della storia, le donne riescono sempre meglio. Il motivo sta nel fattore XX.

Lo dico da genetista e da ricercatore di nuovi antibiotici: le donne sono davvero privilegiate sotto il profilo immunitario. E questo è un bene, perché la nostra sopravvivenza sul pianeta, oggi come domani, dipende da loro.

[1*] Oggi con ulcera peptica o PUD (dall'inglese *Peptic Ulcer Disease*) si indica l'infiammazione o la lacerazione della mucosa che riveste le vie digestive. Si parla di PUD per riferirsi in generale alle infiammazioni, mentre l'ulcera dello stomaco viene definita ulcera gastrica e quella della parte superiore dell'intestino tenue è denominata ulcera duodenale.

[2*] La terapia antiretrovirale altamente attiva (*Highly Active Antiretroviral Therapy* o HAART) è basata su una combinazione di farmaci per il trattamento di persone con infezione da HIV. Anche se non costituisce una cura per il virus, se avviata precocemente di solito porta a un allungamento nell'aspettativa di vita.

[3*] Nuovi studi indicano che la vitamina D ha un importante ruolo di sostegno del sistema immunitario, che aiuta il corpo a contrastare le infezioni e i tumori maligni.

[4*] C'è un rovescio della medaglia nel vantaggio immunologico delle femmine genetiche sui maschi, che approfondirò nel capitolo 5.

[1] N. Enserink, *Physiology or Medicine: Triumph of the Ulcer-bug Theory*, "Science", 310(2005), n. 5745, pp. 34-35; R.K. Sobel, *Barry Marshall. A Gutsy Gulp Changes Medical Science*, "US News & World Report", 131(2001), n. 7, p. 59; R.A. Kyle, D.P. Steensma, M.A. Shampo, *Barry James Marshall-Discovery of Helicobacter pylori as a Cause of Peptic Ulcer*, "Mayo Clinic Proceedings", 91(2016), n. 5, pp. E67-E68.

[2] B.J. Marshall (a cura di), *Helicobacter Pioneers: Firsthand Accounts from the Scientists Who Discovered Helicobacters*, 1892-1982, Wiley-Blackwell, Carlton South 2002.

[3] P. Weintraub, *The Doctor Who Drank Infectious Broth, Gave Himself an Ulcer, and Solved a Medical Mystery*, "Discover", aprile 2010; E.M. Groh, N. Hyun, D. Check, T. Heller, R.T. Ripley, J.M. Hernandez, B.I. Graubard, J.L. Davis, *Trends in Major Gastrectomy for Cancer: Frequency and Outcomes*, "Journal of Gastrointestinal Surgery", 2018.

[4] S.J. Rosenstock, T. Jorgensen, *Prevalence and Incidence of Peptic Ulcer Disease in a Danish County – a Prospective Cohort Study*, "Gut", 36(1995), n. 6, pp. 819-824; I. Räihä, H. Kemppainen, J. Kaprio, M. Koskenvuo, L. Sourander, *Lifestyle, Stress, and Genes in Peptic Ulcer Disease: A Nationwide Twin Cohort Study*, "Archives of Internal Medicine", 158(1998), n. 7, pp. 698-704.

[5] H. Schurz, M. Salie, G. Tromp, E.G. Hoal, C.J. Kinnear, M. Möller, *The X Chromosome and Sex-Specific Effects in Infectious Disease Susceptibility*, "Human Genomics", 13(2019), n. 1, p. 2; S. Sakiani, N.J. Olsen, W.J. Kovacs, *Gonadal Steroids and Humoral Immunity*, "Nature Reviews Endocrinology", 9(2013), n. 1, pp. 56-62; Z. Spolarics, G. Peña, Y. Qin, R.J. Donnelly, D.H. Livingston, *Inherent X-Linked Genetic Variability and Cellular Mosaicism Unique to Females Contribute to Sex-Related Differences in the Innate Immune Response*, "Frontiers in Immunology", 8(2017), p. 1455; S.Z. Ding, J.B. Goldberg, M. Hatakeyama, *Helicobacter Pylori Infection, Oncogenic Pathways and Epigenetic Mechanisms in Gastric Carcinogenesis*, "Future Oncology", 6(2010), n. 5, pp. 851-862.

[6] M. Ohtani, Z. Ge, A. García, A.B. Rogers, S. Muthupalani, N.S. Taylor, S. Xu, K. Watanabe, Y. Feng, R.P. Marini, M.T. Whary, T.C. Wang, J.G. Fox, *17 ß-Estradiol Suppresses Helicobacter Pylori-Induced Gastric Pathology in Male Hypergastrinemic INS-GAS Mice*, "Carcinogenesis", 32(2011), n. 8, pp. 1244-

1250; M.C. Camargo, Y. Goto, J. Zabaleta, D.R. Morgan, P. Correa, C.S. Rabkin, *Sex Hormones, Hormonal Interventions, and Gastric Cancer Risk: A Meta-Analysis*, "Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention", 21(2012), n. 1, pp. 20-38.

[7] H. Schurz, M. Salie, G. Tromp, E.G. Hoal, C.J. Kinnear, M. Möller, *The X Chromosome and Sex-Specific Effects in Infectious Disease Susceptibility*, "Human Genomics", 13(2019), n. 1, p. 2.

[8] Per un approfondimento su questo grande traguardo, si vedano i seguenti articoli: R. Lolekha, S. Boonsuk, T. Plipat, M. Martin, C. Tonputsa, N. Punsuwan, T. Naiwatanakul, K. Chokephaibulkit, H. Thaisri, P. Phanuphak, S. Chaivooth, S. Ongwandee, B. Baipluthong, W. Pengjuntr, S. Mekton, *Elimination of Mother-to-Child Transmission of HIV-Thailand*, "MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report", 65(2016), n. 22, pp. 562-566; U. Thisyakorn, *Elimination of Mother-to-Child Transmission of HIV: Lessons Learned from Success in Thailand*, "Paediatrics and International Child Health", 37(2017), n. 2, pp. 99-108.

[9] M. Griesbeck, E. Scully, M. Altfeld, *Sex and Gender Differences in HIV-1 Infection*, "Clinical Science (London)", 130(2016), n. 16, pp. 1435-1451; H. Jiang, J. Yin, Y. Fan, J. Liu, Z. Zhang, L. Liu, S. Nie, *Gender Difference in Advanced HIV Disease and Late Presentation According to European Consensus Definitions*, "Scientific Reports", 5(2015), p. 14543.

[10] S.W Beckham, C. Beyrer, P. Luckow, M. Doherty, E.K. Negussie, S.D. Baral, *Marked Sex Differences in All-Cause Mortality on Antiretroviral Therapy in Low-and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis*, "Journal of the International AIDS Society", 19(2016), n. 1, p. 21106; N. Kumarasamy, K.K. Venkatesh, A.J. Cecelia, B. Devaleenol, S. Saghayam, T. Yepthomi, P. Balakrishnan, T. Flanigan, S. Solomon, K.H. Mayer, *Gender-Based Differences in Treatment and Outcome among HIV Patients in South India*, "Journal of Women's Health", 17(2008), n. 9, pp. 1471-1475.

[11] J.K. Hwang, F.W. Alt, L.S. Yeap, *Related Mechanisms of Antibody Somatic Hypermutation and Class Switch Recombination*, "Microbiology Spectrum", 3(2015), n. 1, p. MDNA3-0037-2014; K. Kitaura, H. Yamashita, H. Ayabe, T. Shini, T. Matsutani, R. Suzuki, *Different Somatic Hypermutation Levels among Antibody Subclasses Disclosed by a New Next-Generation Sequencing-Based Antibody Repertoire Analysis*, "Frontiers in Immunology", 8(2017), p. 389; S.P. Methot, J.M. Di Noia, *Molecular Mechanisms of Somatic Hypermutation and Class Switch Recombination*, "Advances in Immunology", 33(2017), pp. 37-87; E.C. Sheppard, R.B. Morrish, M.J. Dillon, R. Leyland, R. Chahwan, *Epigenomic Modifications Mediating Antibody Maturation*, "Frontiers in Immunology", 9(2018), p. 355; Z. Xu, E.J. Pone, A. Al-Qahtani, S.R. Park, H. Zan, P. Casali, *Regulation of AICDA Expression and AID Activity: Relevance to Somatic Hypermutation and Class Switch DNA Recombination*, "Critical Reviews in Immunology", 27(2007), n. 4, pp. 367-397; S.P. Methot, L.C. Litzler, P.G. Subramani, A.K. Eranki, H. Fifield, A.M. Patenaude, J.C. Gilmore, G.E. Santiago, H. Bagci, J.F. Côté, M. Larijani, R.E. Verdun, J.M. Di Noia, *A Licensing Step Links AID to Transcription Elongation for Mutagenesis in B Cells*, "Nature Communication", 9(2018), n. 1, p. 1248.

[12] H. Schurz, M. Salie, G. Tromp, E.G. Hoal, C.J. Kinnear, M. Möller, *The X Chromosome and Sex-Specific Effects in Infectious Disease Susceptibility*, "Human Genomics", 13(2019), n. 1, p. 2; Z. Spolarics,

G. Peña, Y. Qin, R.J. Donnelly, D.H. Livingston, *Inherent X-Linked Genetic Variability and Cellular Mosaicism Unique to Females Contribute to Sex-Related Differences in the Innate Immune Response*, "Frontiers in Immunology", 8(2017), p. 1455; E.R. Vázquez-Martínez, E. García-Gómez, I. Camacho-Arroyo, B. González-Pedrajo, *Sexual Dimorphism in Bacterial Infections*, "Biology of Sex Differences", 9(2018), n. 1, p. 27.

[13] I. Tromp, J. Kiefte-de Jong, H. Raat, V. Jaddoe, O. Franco, A. Hofman, J. de Jongste, H. Moll, *Breastfeeding and the Risk of Respiratory Tract Infections After Infancy: The Generation R Study*, "PLOS One", 12(2017), n. 2, p. E0172763; K.D. Gerhart, D.A. Stern, S. Guerra, W.J. Morgan, F.D. Martinez, A.L. Wright, *Protective Effect of Breastfeeding on Recurrent Cough in Adulthood*, "Thorax", 73(2018), n. 9, pp. 833-839.

[14] S.Z. Ding, J.B. Goldberg, M. Hatakeyama, *Helicobacter Pylori Infection, Oncogenic Pathways and Epigenetic Mechanisms in Gastric Carcinogenesis*, "Future Oncology", 6(2010), n. 5, pp. 851-862; Y. Matsumoto, H. Marusawa, K. Kinoshita, Y. Endo, T. Kou, T. Morisawa, T. Azuma, I.M. Okazaki, T. Honjo, T. Chiba, *Helicobacter Pylori Infection Triggers Aberrant Expression of Activation-Induced Cytidine Deaminase in Gastric Epithelium*, "Nature Medicine", 13(2007), n. 4, pp. 470-476.

[15] Per approfondire la storia medica personale di Kafka, vedi D. Felisati, G. Sperati, *Famous figures: Franz Kafka (1883-1924)*, "Acta Otorhinolaryngologica Italica", 25(2005), n. 5, pp. 328-332; M. Mydlík, K. Derzsiová, *Robert Klopstock and Franz Kafka – the Friends from Tatranské Matliare (the High Tatras)*, "Prague Medical Report", 108(2007), n. 2, pp. 191-195; C. Vilaplana, *A Literary Approach to Tuberculosis: Lessons Learned from Anton Chekhov, Franz Kafka, and Katherine Mansfield*, "International Journal of Infectious Diseases", 56(2017), pp. 283-285.

[16] L. Lange, H. Pescatore, *Bakteriologische Untersuchungen zur Lübecker Säuglingstuberkulose*, "Arbeiten a d Reichsges-Amt", 69(1935), pp. 205-305; P. Schuermann, H. Kleinschmidt, *Pathologie und Klinik der Lübecker Säuglingstuberkuloseerkrankungen*, "Arbeiten a d Reichsges-Amt", 69(1935), pp. 25-204.

[17] L'Organizzazione mondiale della sanità possiede una miniera di informazioni generali sulla tubercolosi, tra cui il numero di casi di MDR-TB, attualmente pari a circa 558 000 casi in tutto il mondo. Per altre informazioni specifiche sulla tubercolosi, consiglio di partire dal sito web dell'Organizzazione mondiale della sanità, disponibile all'indirizzo [bit.ly/35C6wWn].

[18] Se desiderate leggere altro sull'impatto delle malattie infettive e sugli infiniti modi in cui hanno plasmato la storia umana, vi rimando a uno dei miei libri precedenti: S. Moalem, J.M. Prince, *Survival of the Sickest: A Medical Maverick Discovers Why We Need Disease*, William Morrow, New York 2007.

3

Svantaggi

Perché il cervello maschile è sfavorito

Naomi stringeva al petto un grosso raccoglitore a fisarmonica marrone. Suo figlio Noah la seguiva in silenzio. Era un adolescente piuttosto alto, che colpiva per il suo contegno. Nella sala d'aspetto c'era una ragazza della sua età. Notandolo, alzò la testa dal telefono e smise di scrivere. Ma Noah non prestava attenzione né a lei né a noi. O almeno così sembrava.

«Faccio un sogno ricorrente: è mattina presto e sono seduta con Noah a fare colazione», disse Naomi sedendosi di fronte a me. La sala dell'ambulatorio era un po' più grande della media e aveva persino due finestre. Benché proprio accanto a Naomi vi fosse una sedia vuota su cui avrebbe potuto facilmente sedersi, Noah preferì restare in piedi dietro a sua madre mentre lei raccontava.

«Gli faccio qualche domanda sulle sue lezioni preferite e sul doposcuola mentre lui si riempie un'altra ciotola di cereali e poi... mi chiede se può portare la sua nuova ragazza alla festa del Ringraziamento organizzata per la settimana successiva. E proprio quando sono sul punto di rispondergli, mi sveglio... Faccio più o meno lo stesso sogno da quando Noah ha cominciato le scuole medie, due anni fa», disse Naomi, e gli occhi le si velarono di lacrime.

«Questo sogno mi fa molto male perché so che probabilmente non accadrà mai. Noah ha smesso di parlare a tre anni e da allora non ha più detto una parola. Nessun farmaco, dieta o trattamento ha mai funzionato. Da molto tempo ho accettato la sua condizione. Per me è troppo doloroso

continuare a sperare che le cose cambino. Ma ogni notte, a letto, torna la sensazione opprimente che possa esserci sfuggito qualcosa. Forse con questo sogno ricorrente Noah sta cercando di dirmi qualcosa. Forse se diamo un'altra occhiata ai suoi geni, avrò finalmente una riposta.»

Il raccoglitore che Naomi si era portata dietro conteneva una copia di tutte le cartelle cliniche di Noah a partire dalla prima infanzia. C'erano valutazioni dettagliate di logopedisti, psicologi e del suo pediatra. A cinque anni Noah era stato visitato da uno specialista che gli aveva diagnosticato un disturbo dello spettro autistico (ASD), sostenendo che avesse smesso di parlare per quel motivo.

Per molto tempo è invalsa la credenza che i maschi avessero una probabilità otto volte maggiore rispetto alle femmine di ricevere una diagnosi di ASD.[1] Si ipotizzava che ciò fosse dovuto alla maggiore probabilità che i maschi ricevessero l'attenzione medica sanitaria necessaria per pervenire a una diagnosi. Per anni si è pensato che le cose stessero così, dati i molti casi di ragazze con ASD non diagnosticata. Si ignorava che le ragazze possono presentare sintomi diversi rispetto ai ragazzi. Questo può giustificare in parte la discrepanza nel numero di diagnosi per i due sessi genetici, ma non del tutto.

Secondo i dati pubblicati nel 2018 dall'agenzia federale statunitense Centers for Disease Control and Prevention (CDC), negli Stati Uniti è ancora tre o quattro volte più probabile che l'ASD venga identificata in un maschio che in una femmina. Il motivo di questo notevole divario non è ancora conosciuto, poiché le differenze tra i sessi non sono state indagate a fondo. Potrebbe essere dovuta alla mancanza di un cromosoma X nel cervello dei maschi, al possesso di un Y o a entrambe le cose.[2]

Da piccolissimo Noah era stato sottoposto ad alcuni test genetici che avevano dato risultati normali, ma Naomi sapeva già che non esisteva un test genetico specifico per l'ASD. Anche se non restava altro da fare per Noah, mi disse, forse oggi sarebbe stato possibile individuare la causa principale del suo disturbo, disponendo di test genetici più sofisticati.

Dopo aver analizzato tutta la documentazione di Noah, ordinai un pannello multigenico completo e qualche altro test, e attesi che arrivassero i risultati. Erano tutti negativi come in passato, malgrado la più ampia gamma di test genetici oggi disponibili. Naomi era comprensibilmente delusa. Non avevamo scoperto niente di nuovo sul disturbo di Noah.

Ho abbandonato la professione medica già da qualche anno, ma penso ancora a Noah e a molti altri ragazzi come lui, e mi colpisce quante disabilità siano dovute al fatto che al loro cervello manca un intero cromosoma. L'assenza di varietà tra i cromosomi X delle cellule che compongono il cervello maschile le rende più fragili e sensibili alle vicissitudini della vita, dalle infezioni alle infiammazioni – condizioni che, come è noto, hanno un peso nello sviluppo delle disabilità intellettive.[3] Non è detto che questo abbia contribuito al disturbo di Noah, però sappiamo che quando un cromosoma X ha qualcosa che non va i maschi non ne hanno uno di scorta.

In condizioni normali molti dei geni presenti sul cromosoma X sono progettati per produrre e mantenere un'ottima operatività nel cervello. Ma non sempre è così. Dei mille geni presenti sul cromosoma X, finora più di un centinaio sono stati identificati come potenziali responsabili di alcune disabilità intellettive, che ricadono sotto la denominazione di "disabilità intellettive legate al cromosoma X". Si pensa che alla base di

queste disabilità vi siano molte altre variazioni genetiche presenti sull' X, non ancora identificate nella loro totalità.[4]

I sintomi della disabilità intellettiva legata al cromosoma X si presentano nella prima infanzia e di solito si manifestano sotto forma di un'intelligenza inferiore alla media. Tali disturbi possono essere talmente severi da impedire a chi ne è affetto di acquisire anche le capacità più basilari necessarie per condurre una vita autosufficiente. Altre volte si presentano in una forma talmente lieve da essere quasi impercettibili.[5]

I genetisti riescono a capire quando la fonte della disabilità intellettiva è nel cromosoma X attraverso un esame dello schema di ereditarietà delle famiglie dei pazienti. Dall'albero genealogico emerge uno schema di ereditarietà legato al cromosoma X quando soltanto i maschi della famiglia sembrano affetti dal disturbo.[1*]

Mentre analizzavo con scrupolo la documentazione di Noah, mi capitò tra le mani una lettera della sua pediatra con un elenco di alcune delle indagini mediche da lei intraprese fino a quel momento. Tra queste vi era il test per una condizione genetica denominata sindrome dell'X fragile, che porta a una disabilità intellettiva moderata o severa e colpisce i maschi con maggior frequenza e in forma più grave rispetto alle femmine. Si sospettava che Noah potesse esserne affetto perché lo era suo zio, il fratello di Naomi. Ma il test di Noah per la sindrome dell'X fragile aveva dato esito negativo.

Il nome della sindrome è dovuto al fatto che al microscopio il cromosoma X di questi individui appare più fragile e incline a rompersi. Quasi il 99 per cento di loro ha un'anomalia nel gene FMR1 (*Fragile-X Mental Retardation 1*) che ne impedisce il corretto funzionamento.[6]

La proteina prodotta da una copia funzionante di questo gene contribuisce alla creazione di connessioni tra i neuroni (chiamate sinapsi),

essenziali per il normale sviluppo del cervello. Poiché gli individui con l'X fragile difettano della proteina derivante dal gene FMR1, il loro cervello non si connette bene. I medici ritengono che alla base di molti dei sintomi cognitivi associati all'X fragile vi sia questo problema di collegamento.

I maschi vengono colpiti dalla sindrome dell'X fragile con maggiore frequenza e in forma più grave delle femmine, perché ciascuna delle loro cellule, compresi i neuroni, utilizza lo stesso cromosoma X fragile, l'unico che possiede. Per questo il cromosoma X supplementare ereditato dalle femmine genetiche è cruciale nella protezione del loro cervello. Non poter disporre delle informazioni genetiche migliori per costruire e conservare uno dei più complessi sistemi biologici a noi noti può essere un problema. Come abbiamo già visto più volte, nella lotteria genetica è sempre meglio avere un'altra mano da giocare.

È risaputo da tempo che i maschi sono più soggetti alle disabilità intellettive legate al cromosoma X perché non riescono a tollerare le mutazioni dell'X quanto le femmine genetiche. Come ho già accennato, molti dei mille geni presenti sul cromosoma X sono coinvolti nella creazione e nella conservazione del cervello.

Non sono solo i disturbi legati all'X e l'ASD a colpire in maniera preponderante i maschi. Sin dall'inizio della vita i maschi hanno uno svantaggio nello sviluppo, che può portare a complicazioni neurologiche permanenti; venne segnalato per la prima volta nel lontano 1993 da un gruppo di ricercatori, e se ne trova conferma ancora oggi. Sappiamo infatti che i maschi partono da una situazione sfavorevole nella transizione dall'utero al mondo esterno, da cui consegue un rischio molto più elevato di futuri disturbi dello sviluppo.[7]

La prematurità e la sofferenza fetale si associano entrambe a un aumento del rischio di disabilità intellettive. Uno studio imponente

condotto in Finlandia ha tenuto traccia delle condizioni di salute di 60 254 bambini nati nel 1987 fino al compimento dei sette anni. Dallo studio è emerso che nei maschi il rischio di sofferenza fetale era superiore del 20 per cento, quello di una nascita prematura dell'11. Lo stesso studio ha rilevato inoltre che, crescendo, i maschi avevano un rischio da due a tre volte maggiore di subire un ritardo nello sviluppo; e in un sottogruppo di oltre quattordicimila bambini i maschi avevano un maggior rischio di inserimento posticipato nella scuola e di dover richiedere un'istruzione speciale.[8]

In un importante studio pubblicato dai CDC nel 2011 i ricercatori hanno analizzato i dati sui disturbi dello sviluppo dei bambini statunitensi raccolti nell'arco di dodici anni. Lo studio ha appurato che «nei maschi vi era una prevalenza doppia di disturbi dello sviluppo e nello specifico un'elevata prevalenza di disturbo da deficit di attenzione e iperattività, autismo, disturbi dell'apprendimento, balbuzie e dislalia».[9]

Analogamente, i dati più recenti pubblicati dal National Center for Health Statistics statunitense evidenziano che i disturbi dello sviluppo interessano un numero quasi doppio di maschi rispetto alle femmine. Questo notevole scostamento non si riduce a un'unica area geografica o a una società specifica. Molti studi condotti nel mondo riportano numeri simili a quelli statunitensi, con un'incidenza complessiva dei disturbi dello sviluppo più elevata nei maschi.[10]

Pur tenendo conto della possibilità di una sovradiagnosi nei maschi e di una sottoidentificazione nelle femmine per molte di queste condizioni, i maschi sono *comunque* sovrarappresentati dal punto di vista diagnostico. Una tendenza che dipende in gran parte dalla complessità della costruzione e della conservazione del cervello umano.

Il cervello non è un organo semplice.[11] E, come il resto del corpo umano, si forma a partire dalle istruzioni contenute all'interno dei cromosomi e dei geni che ereditiamo. È una struttura talmente complessa che, anche quando si conclude la fase iniziale dello sviluppo, continua a rimodellarsi in virtù di un processo chiamato neuroplasticità. Cambiamenti simili proseguono fino al giorno della nostra morte. La neuroplasticità è mediata non solo da nostro DNA, ma anche da tutto ciò di cui facciamo esperienza in ogni momento. Per questo siamo in grado di acquisire nuove abilità anche molto dopo la fine dell'infanzia.

Nel corpo vi sono tante altre strutture che, come il cervello, sono difficili da formare, e perciò non dovrebbe sorprendere che i maschi, rispetto alle femmine, presentino carenze anche nella corretta formazione di queste strutture. Tali inciampi nello sviluppo possono comportare malformazioni congenite più o meno benigne, o anche serie.

Se i neonati hanno problemi a mangiare o a tirare fuori la lingua, potrebbero avere una malformazione nota in ambito medico come anchiloglossia. In questo caso il frenulo linguale, il pezzo di tessuto che normalmente si collega alla superficie inferiore della lingua, è così corto che la lingua non riesce a muoversi con la consueta libertà e resta come annodata nella bocca. I neonati maschi con questo genere di disturbo sono il doppio delle femmine.[12]

Il piede equino o piede talo, una condizione data dalla formazione impropria delle estremità inferiori, normalmente richiede un trattamento fisioterapico o, in casi estremi, un intervento chirurgico. È uno dei difetti congeniti più comuni nei neonati. Come molte altre anomalie di questo tipo, anche il piede equino è due volte più comune nei maschi, non si sa perché.[13]

Quasi tutte le difficoltà biologiche della vita, dalla sopravvivenza allo sviluppo, vengono superate meglio dalle femmine. Il sesso genetico che consegue in misura nettamente superiore l'impresa quasi impossibile di entrare nella fascia dei supercentenari è anche quello con il minor numero di disturbi dello sviluppo. Si riscontra lo stesso fenomeno in tutto il mondo, in ogni paese e ogni cultura. Il cervello degli uomini parte da una situazione di svantaggio.

Non solo le femmine hanno un tasso inferiore di disturbi come le disabilità intellettive legate all'X, ma possiedono anche le capacità superiori specifiche di chi dispone di due cromosomi. Alcune di queste capacità sono più evidenti di quanto non si creda.

Ricordo benissimo di averle sperimentate in prima persona. Un giorno, nel periodo in cui io e mia moglie Emma stavamo ristrutturando il nostro primo appartamento, lei tornò a casa piena di entusiasmo con una mazzetta di verdi Pantone. Prese alcuni campioni di colore e li pose sul tavolo davanti a me: verde pappagallo (Pantone 340), verde coccodrillo (Pantone 341) e verde foglia (Pantone 7725). A me sembravano praticamente identici. Ma mia moglie insisteva che verde foglia fosse il colore ideale per lo studio. Non capivo che cosa volesse dire. Era davvero possibile che vedessimo il mondo in tonalità diverse?

So di non essere daltonico, ma sono pur sempre un maschio XY. Ora, non è che ogni singola donna abbia una visione dei colori migliore di quella maschile. Il punto è che ci sono meno probabilità che le donne abbiano un deficit della visione cromatica e più probabilità che vedano una maggiore varietà di colori. Nella migliore delle ipotesi genetiche, gli uomini possono solo aspirare a una visione cromatica normale.[14]

All'interno della retina femminile alcune cellule impiegano uno dei loro due cromosomi X per costruire i recettori deputati alla visione dei colori.

Ciò significa che alcune delle cellule responsabili potrebbero impiegare gli X della madre e altre gli X del padre. Questa possibilità di disporre di due cromosomi X con versioni differenti degli stessi geni spiega perché il daltonismo sia raro nelle femmine.[15]

Se i recettori per la visione dei colori che una donna eredita dai suoi due cromosomi X sono piuttosto diversi, il risultato potrà essere un superpotere visivo. Gli scienziati non sono ancora riusciti a identificare il numero esatto di donne che potrebbero vedere il mondo con una capacità percettiva potenziata, ma si stima che siano dal 5 al 15 per cento, o forse anche di più. Questa sensibilità più intensa al mondo a colori è chiamata visione tetracromatica: le femmine genetiche che ne sono dotate riescono a vedere 100 milioni di colori invece di un milione come gli altri. Nessun normale maschio XY ha mai avuto o mai avrà una visione tetracromatica.[16] Forse non siamo abituati a concepirli in questi termini, ma i nostri occhi non sono altro che escrescenze del cervello che crescono sul viso durante lo sviluppo intrauterino, e forniscono poi al cervello le informazioni di cui ha bisogno per avere una visuale del mondo intorno a noi. L'aspetto più incredibile è che strutturalmente non sono poi così diversi da quelli dei primi pesci dotati di mandibole che nuotavano nell'oceano circa 430 milioni di anni fa.[17] Una delle principali differenze tra ciò che gli organismi riescono a percepire nel loro ambiente riguarda il colore. La luce entra negli occhi e colpisce la retina, ma prima che ciò avvenga la cornea filtra la maggior parte della luce ultravioletta. La nostra retina è lo schermo su cui viene proiettato il mondo esterno, in un'immagine invertita che il cervello poi interpreterà. Due sono i tipi di cellule che rilevano la luce visibile: i bastoncelli e i coni.

I bastoncelli assorbono i fotoni e reagiscono. Quelli presenti nei nostri occhi (ce ne sono circa 120 milioni per occhio) rilevano la luce. All'interno

di ogni bastoncello ci sono 150 milioni di molecole di rodopsina impacchettate in mille dischi.

Nella retina abbiamo inoltre 6 milioni di cellule coniche che collaborano per aiutare il cervello a dare al mondo una colorazione più vivace. La maggior parte delle persone ha tre diversi tipi di cellule coniche. Ciascun tipo impiega un recettore proveniente da uno dei tre geni della visione del colore – OPN1SW, OPN1MW e OPN1LW – che lo aiuta a rispondere a una data lunghezza d'onda della luce e a riferirla al cervello.[18]

Quando uno di questi geni non funziona a dovere, è più difficile per il cervello distinguere la differenza tra i colori. In assenza di una copia funzionante di uno dei tre geni impiegati dalla retina per distinguere i colori come l'OPN1MW, la sensibilità ai colori si riduce drasticamente da circa un milione di sfumature ad appena diecimila.

È quel che accade nel daltonismo rosso-verde legato all'X. E poiché due dei tre geni correlati al daltonismo si trovano sul cromosoma X, i maschi che non ereditano una copia funzionante di questi geni probabilmente "vedranno" il mondo in colori molto più smorzati.

Il daltonismo potrebbe anche avere un piccolo ma importante lato positivo, come ci insegnano le scimmie cappuccine. Alcuni scienziati hanno scoperto che i maschi daltonici delle cappuccine sono molto più abili a scovare gli insetti che vivono sulle superfici mimetizzandosi, una capacità parecchio utile quando sono in cerca di proteine.[19] Questo talento si accorda piuttosto bene con alcune osservazioni aneddotiche secondo cui i maschi umani daltonici sarebbero molto bravi a "infrangere il mimetismo", ovvero a scoprire l'inganno mimetico. Come riportato in un articolo del settimanale "Time" del 1940, durante un'esercitazione di volo un membro del corpo di aviazione era riuscito a individuare tutti i pezzi di artiglieria mimetizzati, che i suoi commilitoni avevano difficoltà a

scorgere.[20] Come ci era riuscito? A quanto pare, era daltonico. In certe situazioni è un'anomalia che può tornare utile, ma in termini di sopravvivenza poter vedere un maggior numero di sfumature cromatiche è impagabile. E questo riescono a farlo solo le donne.

Concetta Antico offre un ottimo esempio della superiorità genetica delle donne a tale riguardo. Antico non è un'artista come gli altri. Ha un dono insolito: vede il mondo in milioni di sfumature. Rispetto alla media delle persone, Antico vede circa 99 milioni di sfumature in più. È tetracromatica.[21]

La maggior parte di noi ha una visione tricromatica, dove il "tri-" si riferisce al fatto che vediamo il mondo usando tre diversi geni deputati alla visione del colore (due dei quali si trovano sul cromosoma x). Una tetracromatica come Antico, invece, impiega le diverse versioni dei due geni per la visione del colore che si trovano sui suoi due cromosomi x.

La visione tetracromatica esemplifica il potere di cooperazione che possiedono le femmine genetiche e manca ai maschi. Anche se non tutte le donne sono tetracromatiche a pieno titolo, vi è comunque una buona probabilità che nel complesso le donne abbiano una visione dei colori più accentuata rispetto all'uomo medio.

La vista è talmente complessa che richiede la cooperazione di diversi tipi di cellule. Non è soltanto il possesso di un ulteriore cromosoma x tra cui scegliere a fare sì che le donne vedano più colori di quanti potrebbe mai sognarsene un uomo. Anche la cooperazione tra le cellule della retina può consentire alle femmine di fare e vedere cose del tutto precluse al maschio.

Ecco un'altra modalità in cui la cooperazione genetica si esprime nel mondo della visione: molto prima che i contadini cominciassero a portare i loro prodotti al mercato, dovevamo fare una fatica enorme per

procacciarci frutta e verdura freschi ogni santo giorno. Vi siete mai chiesti perché gli animali domestici non hanno lo stesso bisogno di verdura fresca degli esseri umani? Ciò dipende dalla loro capacità di produrre autonomamente acido L-ascorbico o vitamina C su richiesta. Per questo riescono a sopravvivere mangiando alimenti prodotti a partire da sostanze di bassa qualità.[22]

Ad avere questa capacità non sono solo i cani e i gatti (che, per inciso, sono daltonici). Qualsiasi mammifero esistente sul pianeta, esclusi i nostri cugini primati (e, per qualche oscuro motivo, pipistrelli, porcellini d'India e capibara), può convertire il glucosio dello zucchero semplice assunto con l'alimentazione in vitamina C utilizzabile.[23] Che cosa fanno invece i primati come noi? Se facessimo affidamento sul nostro pseudogene[2*] produttore di vitamina C GULOP, non risolveremmo il problema, perché tutti noi abbiamo ereditato copie non funzionanti del gene. Se ci tenete a salvare i vostri denti e a scacciare depressione, infiammazioni, stanchezza e una valanga di altri sintomi, in quanto esseri umani avrete bisogno di frutta fresca.

Un apparato visivo che permetta a chi lo utilizza di trovare la frutta e persino di intuire quanto è matura da una certa distanza, senza neanche assaggiarla, può rivelarsi essenziale per la sopravvivenza di chi, come gli esseri umani, è sprovvisto della capacità di produrre da sé la vitamina C.

Ma le piante non intendono certo dispensarci i loro frutti senza ricavarne un tornaconto. Non potendo spostarsi facilmente, hanno escogitato un patto evolutivo: gli animali (compresi gli esseri umani) potranno mangiare i loro frutti maturi se in cambio "depositeranno" e pianteranno i semi al posto loro. La frutta comporta un dispendio notevole per le piante, che in questo modo si assicurano l'avvenire della loro progenie.

Per ottenere la nostra carica di fitonutrienti, compresa una grande quantità di vitamina C, abbiamo bisogno di trovare della frutta matura. Spesso la pianta segnala la maturazione attraverso un cambiamento nel colore del frutto. Se i semi non sono pronti e noi mangiamo comunque quel frutto, tutta l'energia impiegata per produrlo verrà sprecata. Per questo tipicamente la frutta passa da un verde assimilabile al colore delle foglie circostanti a un rosso, un giallo, un arancione o persino un nero pece più distinti, per permetterci di vederla e mangiarla.

Le ricerche sul comportamento di uno dei nostri parenti primati, i cappuccini selvatici tricromatici, indicano che questi animali riescono a localizzare e mangiare più rapidamente la frutta rispetto a quelli daltonici.[24] Altre ricerche sul macaco rhesus in cattività hanno rilevato che le femmine tricromatiche sono più veloci a trovare la frutta delle loro compagne daltoniche.[25]

Se siete daltonici, forse avrete più difficoltà a capire quando un frutto è maturo e commestibile. Nel caso vi sbagliaste, la pianta ha un modo astuto e spesso anche un po' tossico per insegnarvi a riconoscerlo: il gusto. Se vi è capitato di addentare una banana acerba, sapete a che cosa mi riferisco.

Di solito non associamo il Giappone alle mele. Né tendiamo ad associare alle mele la formazione e la conservazione del cervello umano. Eppure, negli anni, approfondendo i miei studi nel campo della neurogenetica e della botanica, ho iniziato a percepire alcune somiglianze tra lo sviluppo neurologico e la potatura dei meli in Giappone. Spesso la natura ci offre esempi dei medesimi processi su due livelli, microscopico e macroscopico. Istituirei un simile parallelismo tra il metodo giapponese di coltivazione delle mele ad alto impiego di manodopera e il cervello umano.

Era stata la raccolta delle mele a condurmi in quei giorni frizzanti di metà ottobre nella prefettura di Aomori, a sud dell'isola di Hokkaido,

famosa in tutto il mondo per le sue mele. Del milione di tonnellate di questi frutti che vengono prodotti in un anno, ben poco esce dal Giappone.

Allungando un braccio sotto la folta chioma di un grande albero, riuscii a cogliere la mia prima mela. Ero in Giappone per raccogliere campioni di tessuto per un progetto di ricerca finalizzato a estrapolare i segreti genetici di una specifica varietà di mela. Nel mio progetto rientravano anche la potatura e i cambiamenti che essa provoca nel comportamento dei geni del melo. Era il periodo ideale per raccogliere al culmine della loro maturazione alcune tra le mele più deliziose del mondo. Impossibile non dare qualche morso all'oggetto delle mie ricerche.

Le mele rosse e succose della varietà Sekai-ichi colte quel giorno erano senz'altro le più grandi che avessi mai visto. Spesso il peso è proporzionale alla grandezza, e quelle non facevano eccezione. Alcune delle mele che raccogliemmo segnavano sulla bilancia quasi un chilo ciascuna (per dare un termine di paragone, le Red Delicious delle mense scolastiche pesano sui 150 grammi). Le dimensioni di queste mele non dipendono solo dalla genetica: per assicurarsi che ogni Sekai-ichi cresca tanto serve un enorme sforzo umano.

Quel giorno sotto quella chioma c'era anche Naoki Yamazaki, un coltivatore di mele della seconda generazione, opportunamente vestito in camicia e salopette di jeans. La sua famiglia coltiva questo appezzamento di terra e si prende cura dei suoi alberi da decenni.

Yamazaki è cresciuto mangiando chili di mele ogni settimana, tanto che, mi disse, crede di essere letteralmente fatto di mele. Gli chiesi che cosa amasse di più della sua azienda agricola. Con un ampio gesto delle braccia rispose: «le mie creature», riferendosi alle gigantesche mele rosse

che pendevano dai rami. Poi gli chiesi quale fosse la più grande difficoltà del suo mestiere. «Vederle andar via», mi rispose.

Le mie ricerche di nuovi composti biologici vegetali e animali da poter utilizzare nella medicina umana per scopi terapeutici mi portano a viaggiare e collaborare con molti coltivatori. Il tratto che sembra accomunarli tutti è l'amore per l'oggetto del proprio lavoro. Qualsiasi cosa producano o coltivino, che si tratti di un coltivatore di tè oolong, estratto dagli alberi antichi e selvatici della provincia cinese di Fujian, o di un allevatore di lumache delle isole Åland, a largo della costa occidentale della Finlandia, il sentimento non cambia.

Come scoprii nel corso della mia visita ad Aomori, la potatura dei meli giapponesi è uno dei metodi di coltivazione con il più alto impiego di manodopera, che illustra chiaramente il ciclo vitale a cui i coltivatori dedicano gran parte del proprio tempo. Yamazaki mi raccontò che, secondo una credenza giapponese, solo dopo aver potato mille meli ci si può definire un vero coltivatore di mele. Quando gli chiesi quanti ne avesse potati lui, mi rispose: «Non così tanti».

Mi si stringeva il cuore a osservare il processo giapponese di rimozione dei frutti, perché le mele mi piacciono molto e mi sembrava uno spreco raccoglierne e scartarne tante prima che giungessero a maturazione. Ma quello spreco apparente, che ci crediate o no, cambiò il mio modo di intendere i processi neurologici del cervello. Ora capisco che la potatura è un processo fondamentale nella crescita di queste mele enormi e deliziose, proprio come è necessaria per coltivare un cervello umano sano.

Durante l'anno, nel processo di potatura il coltivatore rimuove e scarta rami, fiori e mele acerbe che risultino deformate o ammaccate. Tutto questo viene fatto a mano. Yamazaki e il suo gruppo di braccianti

raccolgono e scartano centinaia di giovani mele, spostandosi con metodo nel pometo.

Ciò consente a ogni albero di concentrare l'attenzione sulla crescita dei rimanenti frutti. Yamazaki mi raccontò che grazie a questo processo le mele che restano raggiungono dimensioni impressionanti e acquistano un sapore molto più intenso. Durante la crescita, le mele vengono ruotate delicatamente a mano, in modo da sviluppare una striatura rossa uniforme. Anche se il suo raccolto renderebbe molto di più senza tutta quella potatura, mi disse: «Ne vale la pena. A volte il troppo stroppia, non credi?».

Yamazaki va ben oltre la classica potatura: in un certo momento della stagione arriva a coprire le sue mele con un "cappellino" perché non prendano troppo sole. Non stupisce che queste mele arrivino a circa venti dollari al pezzo.

Guardando i rami che componevano le chiome di quei meli giapponesi, pensai ai tanti processi spesso attivi in parallelo nella natura e nello sviluppo umano. Le mele non sono il solo elemento naturale a beneficiare di un'adeguata potatura. Un processo simile è necessario anche nel normale sviluppo del sistema nervoso centrale degli esseri umani, di cui il cervello fa parte. Alcuni neuroni devono morire perché altri possano sopravvivere e prosperare.

Per molti anni nessuno è riuscito a spiegare il come e il perché della vita e la morte di certe cellule del sistema nervoso. Poi una donna intrepida e determinata decise di far luce su quel processo.

Nel giugno 1940 Rita Levi-Montalcini era rimasta senza lavoro. L'Italia era appena entrata in guerra al fianco delle potenze dell'Asse. Sotto il fuoco di quella carneficina il suo mondo aveva perso il senno. Lei aveva deciso di non fuggire dall'Italia e di restare con la famiglia. Come donna

ebrea, vedeva il suo futuro ulteriormente compromesso. La prospettiva di proseguire le sue ricerche neuroscientifiche o di lavorare come medico appariva più cupa dopo il divieto imposto dalle leggi "per la difesa della razza" del 17 novembre 1938. Sperando così di proteggerla dalle leggi restrittive contro gli ebrei, un suo amico degli anni di medicina si offrì persino di sposarla. Lei declinò l'offerta; passava le sue giornate pensando alla vita e alla morte dei neuroni che stava studiando, nonché alle proprie debolissime possibilità di sopravvivenza.[26]

Per tenersi occupata, cominciò a esercitare la professione medica in segreto a Torino, dove all'epoca viveva con la sua famiglia. Alla fine però dovette rinunciare perché troppo rischioso. Non era solo la guerra ad angosciarla. L'impossibilità di portare avanti quegli studi scientifici era frustrante. Allora prese una decisione che diede una svolta alla sua vita e al suo lavoro: in barba agli ostacoli, riusciva sempre a farsi strada a modo suo.

Inizialmente Rita Levi-Montalcini non intendeva diventare un medico o una scienziata, né immaginava di dedicarsi esclusivamente a crescere i figli come molte sue coetanee. All'epoca prevaleva l'opinione che le donne non fossero adatte alle scienze, così si chiedeva se il suo destino fosse quello dell'artista, come la sua gemella Paola, ma ad alimentare la forza creativa che la spingeva ad andare avanti c'era la curiosità scientifica.

Era stata l'angoscia, ha spiegato poi, a darle la motivazione che le serviva. La governante Giovanna Bruatto era come una seconda madre per i giovani Levi. Quando le fu diagnosticato un cancro terminale allo stomaco, Levi-Montalcini ne fu sconvolta. Era stato in quel momento che aveva preso la decisione cruciale di dedicarsi alla professione medica. Le si presentavano diversi ostacoli. Si era diplomata già da tre anni e alla sua età in Italia le donne venivano incoraggiate a trovarsi un uomo e fare figli.

Inoltre i suoi precedenti studi non le garantivano né solide basi scientifico-matematiche né la conoscenza del latino e del greco antico, richiesti per essere ammessi alla facoltà di medicina.

Levi-Montalcini si preparò all'esame di ammissione per quello che allora era un campo di studi prevalentemente maschile. Si svegliava alle quattro del mattino e studiava quelle nuove materie così ardue con l'aiuto di alcuni professori torinesi ammirati dalla sua grande capacità di concentrazione. Trascorsero in questo modo otto mesi di studio intenso, in cui la giovane Levi-Montalcini non si limitò a memorizzare nozioni: già iniziavano a germogliare i semi dei suoi interessi scientifici successivi.

All'esame d'ammissione Rita Levi-Montalcini ottenne il voto più alto di tutti i candidati. Una persona con una simile tenacia non avrebbe mai permesso a una guerra mondiale o a un dittatore che cercava di ingraziarsi uno stato nazista prossimo alla soluzione finale di intralciarla nelle sue ricerche scientifiche.

Rifacendosi agli studi di Aristotele sugli embrioni e sulle uova di gallina, Levi-Montalcini perseguì caparbiamente i suoi interessi. Intendeva studiare lo sviluppo embriologico del sistema nervoso umano prendendo a modello le uova di gallina fecondate: dissezionava le uova al microscopio ed esaminava lo sviluppo embriologico del pulcino nel tempo.

In passato ho svolto anch'io analisi di laboratorio simili, per esempio quando ho dissezionato l'apparato respiratorio di alcune api mellifere malate. Passavo ore e ore chino su un microscopio a identificare e contare gli acari tracheali *Acarapis woodi*, minuscoli parassiti che vivono nel corpo delle api. Quando questi acari entrano nei tubi respiratori, rendono la vita delle api piuttosto spiacevole. Per avere un'idea, immaginate una manciata di pidocchi che vi entrano nel naso e poi scendono nella trachea e nei polmoni.[27]

Avendo bisogno di molto ossigeno, considerato il loro elevato livello di attività, le api mellifere "respirano" pompando l'aria esterna attraverso dei fori presenti sui lati del corpo chiamati stigmi. L'aria arriva ai tessuti e ai muscoli che ne hanno più bisogno mediante un sistema di tubi simili a molle di varie dimensioni.

La mia ricerca consisteva nel distendere quei tubi tracheali sotto il microscopio, aprendoli con una pinza piccolissima e poi contando tutti gli acari che ne cadevano fuori. Era un processo lento e scrupoloso. Passare ore e ore semimmobilizzato in una posa innaturale, giorno dopo giorno, non solo era usurante per il corpo, ma richiedeva un'immensa perseveranza mentale e fisica. Il mio progetto di ricerca è durato appena qualche mese; quello di Levi-Montalcini l'ha accompagnata per tutta la vita.

Inoltre la mia ricerca si è svolta in un laboratorio moderno, nuovo, immacolato e all'avanguardia, con tutto l'armamentario ergonomico del caso.

Provate a paragonare la mia situazione a quella di Levi-Montalcini, che sgobbava nel misero laboratorio che si era costruita da sé durante la guerra. Questo suo laboratorio privato, che lei definì "alla Robinson Crusoe", fu allestito con l'aiuto di amici nella sua stanzetta, in casa dei genitori.

Per tagliare il tessuto sotto il microscopio usava le microforbici di un oculista e minuscole pinzette ottenute da un orologiaio. I minibisturi a quanto pare erano più difficili da reperire, così dovette costruirli a mano. Con l'aiuto di un microscopio per dissezioni e vetrini colorati, impiegava questi strumenti per documentare le sue osservazioni. Costruì anche un'incubatrice di fortuna per tenere al caldo le uova di cui registrava lo sviluppo. Neanche trovare uova di gallina fecondate era tanto facile.

Nei vertebrati, così come negli esseri umani, gli arti sono attraversati da nervi che sgorgano dal midollo spinale. Ciò consente al cervello di tenersi informato su quello che avviene negli arti attraverso risposte sensoriali come la temperatura e la vibrazione. A sua volta il movimento degli arti avviene proprio grazie ai nervi che percorrono i muscoli, come quelli delle mani e delle dita che sto usando adesso per scrivere.

Se queste cellule nervose non si collegano correttamente ai muscoli o alla pelle durante la crescita, o se, più avanti, vengono recise per un incidente, possiamo perdere la sensibilità e il controllo dei movimenti. Levi-Montalcini scoprì che doveva esserci un agente chimico, una componente chimica segreta, che teneva vivi i nervi durante la loro crescita negli arti da lei dissezionati. Oggi chiamiamo questo misterioso composto proteico, fino ad allora sconosciuto, "fattore di crescita dei nervi" (*Nerve Growth Factor* o NGF).[28]

Sappiamo che la regolazione, lo sviluppo, la funzione e la sopravvivenza dei neuroni vedono coinvolti molti altri tipi di proteine, che indichiamo con il nome di neurotrofine. A oggi sono state identificate anche altre importanti neurotrofine come il fattore neurotrofico cerebrale (*Brain-Derive Neurotrophic Factor* o BDNF), la neurotrofina-3 (NT-3) e la neurotrofina-4/5 (NT-4/5).[29] Si pensa inoltre che molte di queste proteine siano coinvolte in una serie di condizioni neurologiche che vanno dal morbo di Alzheimer ai disturbi dello spettro autistico fino al disturbo da deficit di attenzione e iperattività. Molti esperimenti sugli animali degli ultimi anni volti a indagare la funzione delle neurotrofine hanno riscontrato una loro correlazione con il sesso. Questo è un dato rilevante, perché le neurotrofine come il BDNF rivestono una funzione biologica fondamentale: hanno effetti significativi su ogni aspetto del funzionamento del cervello, dalla sopravvivenza neuronale, scoperta da

Levi-Montalcini, all'arborizzazione dendritica, fino alla formazione delle sinapsi, su cui torneremo tra poco. Inoltre, sono molte le neurotrofine che interagiscono con i processi infiammatori, da cui vengono attratte.

Il numero di neurotrofine presenti nel corpo può dipendere anche dallo stile di vita.[30] Ogni volta che facciamo un esercizio fisico di intensità medio-alta aumenta la quantità di neurotrofine come il BDNF, che contribuiscono al funzionamento ottimale del cervello. Solo oggi, grazie agli studi pionieristici di Rita Levi-Montalcini, si inizia a capire quante di loro siano all'opera.

Alla fine della guerra Levi-Montalcini collaborò con il biochimico Stanley Cohen, che riuscì infine a comprendere la struttura del misterioso NGF da lei scoperto. Cohen andava spesso a trovarla in laboratorio con il suo cane Smog, secondo Levi-Montalcini «il cane più dolce e più bastardo che avessi mai visto».[31] Poiché Cohen sapeva poco del sistema nervoso e Levi-Montalcini non era un'esperta di biochimica, impararono l'uno dall'altra e così la loro collaborazione si dimostrò fruttuosa.

Dopo oltre quarant'anni, nel 1986, per quello studio avviato quando il mondo era in guerra, Rita Levi-Montalcini fu insignita del premio Nobel per la Medicina insieme a Stanley Cohen. Questa grande svolta nel sapere scientifico gettò le basi per ricerche di altri scienziati volte a comprendere il ciclo vitale dei neuroni, ma anche per un primo riconoscimento di alcune differenze di base tra i sessi.[32]

Partiamo tutti con miliardi di neuroni e un numero ancor più alto di connessioni. Come l'obiettivo di Yamazaki era ottenere mele migliori con la potatura, così, perché il cervello umano si sviluppi normalmente, deve aver luogo una massiccia e attenta potatura di cellule e sinapsi. Per questo motivo, in generale, il numero di neuroni degli adulti è inferiore a quello che possiedono i neonati all'inizio della vita.

Il cervello umano è molto grande e comporta un notevole dispendio metabolico; solo per permetterci di essere operativi il cervello consuma voracemente circa il 20 per cento delle calorie che bruciamo ogni giorno.[33] Poiché per la maggior parte della nostra storia evolutiva non avevamo la garanzia di un pasto regolare, un grosso cervello da alimentare anche quando il cibo scarseggiava poteva costituire un problema.

Vari studi neuroscientifici hanno dimostrato che il processo di potatura dei neuroni umani inizia nelle primissime fasi del nostro sviluppo.[34] Questa tecnica biologica – una sovrapproduzione di neuroni seguita da un'ampia potatura – si è rivelata vincente. Immaginate un cassetto stracolmo di utensili. Averne tanti non sempre è d'aiuto, anzi potrebbe essere d'ostacolo se si sta cercando qualcosa. L'obiettivo di un normale sviluppo del cervello, che risponde all'imperativo minimalista "se non lo usi lo perdi", promuove una migliore comunicazione neuronale.

Il possesso di neuroni che succhiano energia senza contribuire alla sopravvivenza non è utile. La potatura o la rimozione di quei neuroni è una soluzione per permettere al cervello di funzionare con maggiore efficacia. Allo stesso modo possono essere tagliate le connessioni tra neuroni che non vengono impiegate molto di frequente. È la legge non scritta della biologia: Madre Natura tiene tutti in riga.

Alcune ricerche recenti di ambito neuroscientifico sostengono che certe particolari cellule immunitarie che vivono all'interno del cervello, chiamate microgliali, siano implicate in tantissimi disturbi neurologici.[35] In passato si pensava che la microglia avesse soltanto un ruolo immunologico, con la finalità unica di contrastare gli invasori microbici e altre minacce. Le cellule microgliali cercano di vietare l'accesso a qualsiasi corpo estraneo, batterico o virale che sia. Vi è una grande abbondanza di

microglia nel cervello, pari a quasi il 10 per cento dei miliardi di cellule del sistema nervoso.

Oggi sappiamo che la microglia, così come i coltivatori di mele giapponesi, non solo combatte le infezioni, ma si addentra nel folto dei neuroni per recidere e rimuovere le connessioni sottoutilizzate.

Il processo microgliale di potatura sinaptica, scoperto di recente, ha cambiato il nostro modo di intendere il normale sviluppo del cervello. Si tratta di una teoria che circolava ai margini della comunità scientifica già da qualche tempo, ma solo nel marzo 2018 i ricercatori sono finalmente riusciti a catturare le prime immagini di cellule microgliali intente in quest'opera di potatura.[36] Come io avevo potuto assistere personalmente alla potatura praticata dai coltivatori di mele giapponesi, così i ricercatori hanno visto con i loro occhi che la microglia induceva un cambiamento strutturale e una riorganizzazione delle sinapsi.

Oggi si ritiene che la microglia sia coinvolta nella sclerosi multipla (SM), una malattia neurologica autoimmune.[37] Le cellule microgliali sono più attive in presenza di un'infiammazione come la SM. Come quasi tutte le malattie autoimmuni, la SM colpisce prevalentemente le donne, il che, come presto vedremo, è uno degli svantaggi di un sistema immunitario più efficiente. La microglia fa capo al sistema immunitario, le cui cellule, come si è detto, si comportano in modo diverso nelle donne e negli uomini. Ciò che non sappiamo, a tutt'oggi, è in che cosa differisca il comportamento della microglia *all'interno* del cervello maschile e femminile.

Avendo solleticato il nostro interesse da una prospettiva patologica, i comportamenti scorretti della microglia vengono oggi studiati in malattie che vanno dal trauma cranico (*Traumatic Brain Injury* o TBI) allo sviluppo del morbo di Alzheimer, ai disturbi dello spettro autistico (ASD).[38]

Uno studio autoptico relativamente ampio svolto di recente ha analizzato il cervello di individui affetti da ASD trovando tracce di un'infiammazione cronica che si ritiene possa essere stata innescata dalla microglia.[39] L'aspetto più interessante è che certe aree del cervello già identificate dai neuroscienziati per la loro pertinenza con l'ASD, come la corteccia prefrontale dorsolaterale, erano particolarmente interessate da una risposta microgliale inappropriata. È un dato importante, perché la corteccia prefrontale dorsolaterale è coinvolta nelle funzioni esecutive (processi decisionali di alto livello), che nelle persone affette da ASD non sempre vengono svolte correttamente.

Non sappiamo ancora con certezza che cosa spinga la microglia a questi comportamenti sregolati né, in sostanza, quale ruolo rivesta nello sviluppo dell'ASD. Detto in altri termini: le cellule potatrici della microglia agiscono di propria iniziativa o su istruzione di un altro processo biologico? Da tutte queste nuove ricerche non è ancora chiaro che cosa faccia la microglia durante il normale svolgimento dei processi biologici vitali. Si limitano a potare le sinapsi e a occuparsi della loro manutenzione o forniscono anche le amorevoli cure microscopiche a cui ho assistito a livello macroscopico nell'azienda agricola di Yamazaki?

C'è ancora molto da scoprire, ma sappiamo per certo che chi nasce maschio con un solo cromosoma X ha più probabilità di ricevere una diagnosi di ASD.

Il campo della genetica mi fa pensare al mio nipotino. Ora che è riuscito a imparare le prime parole, inizia a combinarle per costruire brevi frasi di senso compiuto sul mondo che lo circonda. Come mio nipote con la lingua inglese, così i genetisti hanno compreso le parole e le "istruzioni" genetiche di base ma cominciano solo adesso a cogliere le finezze più

sottili del sapere genetico e quindi a capire come quel sapere possa tradursi nella pratica clinica.

Per questo oggi la genetica richiede un'interpretazione. Come nell'epoca della corsa all'oro all'improvviso spuntarono nuove città, così da un giorno all'altro sembrano essere sorti interi comparti industriali per aiutarci a dare un senso ai nostri geni. Finora le tante promesse avanzate dai richiestissimi test genetici commerciali hanno dato scarsi risultati. In tutto il mondo milioni di persone hanno deciso di spedire campioni del proprio DNA nella speranza di conoscere la propria ascendenza. Spesso, però, non ci si rende conto del fatto che i risultati dei test per risalire ai propri antenati dipendono più dagli algoritmi utilizzati per l'analisi dei campioni che dagli antenati genetici stessi. Certe società arrivano persino a proporre una batteria di esercizi fisici su misura o promettono di offrire un aiuto nella scelta del partner perfetto, il tutto su base genetica. Questa sorta di lettura genetica dei fondi di caffè ha creato un grosso giro d'affari.

Eppure il nostro DNA continua a fare ciò che ha sempre fatto da milioni di anni a questa parte. I nostri geni non determinano, da soli, la totalità della nostra vita, ma reagiscono costantemente al mondo che li circonda e si comportano di conseguenza. Immaginate un palco con due pianoforti Steinway identici su cui sono aperti due spartiti della sonata *Al chiaro di luna* di Beethoven. Due musicisti si avvicinano ai pianoforti e iniziano a suonare. Le note e le indicazioni dinamiche su come va suonato il pezzo determinano la melodia che ascolteremo. Eppure, anche se entrambi i musicisti stanno suonando la stessa sonata, il modo in cui suonano può risultare molto diverso all'ascolto.

Tutt'altro che schematico e chiaro nelle sue istruzioni, il genoma umano è scritto in una modalità che non siamo ancora riusciti a comprendere a pieno. Sappiamo che circa 3 miliardi di nucleotidi (noti

come adenina, citosina, guanina e timina) sono inanellati come tante perle nella collana di DNA che codifica per i geni essenziali alla vita e per altri più ordinari. Nel genoma umano si possono ritracciare le informazioni più disparate, per esempio se una persona dovrà usare ogni giorno il deodorante oppure no (codificata nel gene ABCC11) o se per qualcuno il coriandolo saprà di sapone o avrà un gusto delizioso (codificata in varianti del gene OR6A2).

Impieghiamo di continuo un repertorio di geni del nostro genoma per soddisfare i bisogni richiesti dalle situazioni più varie. Alcune cellule del nostro corpo utilizzano certi geni più di altri, a seconda di ciò che serve in un determinato momento. La capacità di fornire una risposta genetica adatta ai cambiamenti e alle sfide costanti della vita ci ha permesso di sopravvivere come specie per tutto questo tempo. Avere due cromosomi X invece di uno solo consente alle donne di avere maggiori istruzioni genetiche per reagire in modo più creativo alle necessità della vita.

Dopo aver conosciuto Paul ho pensato molto alle scelte che compiamo nella vita e a come a loro volta i nostri geni rispondano a queste scelte. La sua storia offre un esempio di come i cromosomi sessuali che ereditiamo possano definire i parametri tra cui ci è dato di scegliere.

Negli anni sessanta si insisteva molto sul fatto che il cromosoma Y fosse all'origine dei comportamenti aggressivi degli uomini.[40] L'idea alla base di molte ricerche che associavano la violenza al possesso di un cromosoma Y non era del tutto sbagliata.

Livelli elevati di androgeni come il testosterone (presenti negli uomini per via del cromosoma Y) possono certamente incidere. Ma lo svantaggio degli uomini non risiede soltanto nella gravosa eredità di un cromosoma

Y. Oltre ad avere elevati livelli di androgeni, i maschi non possono disporre delle stesse opzioni genetiche delle femmine.

Paul era un professionista di grande successo. Quando lo conobbi aveva intorno ai cinquant'anni ed era già riuscito ad accumulare una piccola fortuna investendo con una certa abilità il denaro dei suoi clienti. Li aveva inoltre aiutati a superare la recente crisi finanziaria globale, da cui lui stesso era uscito relativamente indenne. Ora la società di investimento che aveva fondato con due dei suoi amici più stretti qualche anno dopo la laurea in economia era costretta a rinunciare a potenziali clienti perché oberata di lavoro. Felicemente sposato e con due figlie adolescenti, nel tempo libero Paul aiutava gli enti filantropici che avevano bisogno di assistenza finanziaria.

Ero di ritorno a New York da un lungo viaggio di ricerca all'estero. È sempre bello tornare a casa dopo varie settimane fuori. Una volta atterrato al JFK, accesi il telefono e vidi che c'erano due messaggi urgenti dall'ufficio di Paul. La sua assistente mi chiedeva se fossi disponibile a vederlo per colazione l'indomani. Voleva parlarmi in confidenza di un test genetico a cui si era sottoposto.

Mi era impossibile vederlo su due piedi, ma fissammo un incontro a breve. Qualche giorno dopo, a colazione, Paul mi consegnò una grossa busta marroncina. Mentre sfogliavo quel fascio di carte, capii perché mi aveva chiesto un parere su quei test genetici.

Quelle carte riportavano i risultati di un test anonimo che Paul aveva richiesto a pagamento in un laboratorio di genetica. La sezione evidenziata in giallo era quella su cui probabilmente voleva un parere.

Mentre studiavo i risultati di Paul, alzai lo sguardo e vidi che era pensieroso.

«Che cosa ne pensa, dottore?» mi chiese Paul, andando dritto al punto. Quei risultati indicavano che aveva ereditato una rara versione di un gene chiamato MAOA. Se mi chiedeva un parere, era perché quel cambiamento genetico nel gene MAOA era indicato come variante di significato incerto (*Variant of Unknown Significance* o VUS). Nel gergo dei genetisti questa dicitura si riferisce a un risultato che potrebbe indicare qualcosa, o anche niente.

Le varianti di significato incerto costituiscono un ottimo esempio di quanto siamo lontani dal comprendere tutte le implicazioni dei geni che ereditiamo. La VUS di Paul era dovuta a un cambiamento nel gene MAOA mai visto prima, di cui la società che aveva analizzato quei risultati non sapeva dare una spiegazione.

Sappiamo che il gene MAOA codifica per un enzima denominato monoamminossidasi.[41] Questo enzima distrugge e ricicla neurotrasmettitori come la serotonina e, in misura minore, la noradrenalina e la dopamina. Come per la maggior parte dei geni del genoma umano, quando il MAOA funziona passa inosservato, ma, in caso contrario, la situazione può sfuggire rapidamente di mano da un momento all'altro.

A scoprire e annunciare per primo il fenomeno fu il genetista olandese Han G. Brunner nel 1993.[42] Brunner si interessò al caso di una famiglia i cui molti membri di sesso maschile avevano commesso atti di estrema violenza e manifestato un'aggressività impulsiva. Non si riusciva a spiegare perché tutti questi uomini presentassero comportamenti tanto violenti. Sembravano inoltre affetti da un certo grado di deficit cognitivo e disabilità intellettiva.

Brunner scoprì che quegli uomini avevano tutti una stessa mutazione nel gene MAOA. Questa mutazione puntiforme interessa un singolo

nucleotide, un'unica "lettera" dei 3 miliardi che compongono il nostro codice genetico. Ed è tutto ciò che basta per causare una deficienza completa del prodotto del gene MAOA, da cui derivano tutte le differenze comportamentali osservate da Brunner. A partire da quel primo studio, sono state effettuate ricerche sui topi, che, privati del gene MAOA mediante tecniche di ingegneria genetica, effettivamente sono risultati più aggressivi.[43] Come i pazienti descritti da Brunner, i topi coinvolti nell'esperimento fornirono agli scienziati una conferma dell'importante influenza di questo gene sul comportamento.

Nella maggior parte delle persone il gene MAOA è funzionante. Ne vengono ereditate principalmente due versioni: una a bassa attività e una ad alta attività (indicate rispettivamente come MAOA-L e MAOA-H). La versione più comune è quella ad alta attività. Si pensa che quella ad attività ridotta dia origine a un prodotto del gene MAOA ad attività lenta, in cui cioè i neurotrasmettitori come la serotonina non vengono riciclati con la stessa rapidità della versione ad alta attività.

Erroneamente rappresentato come un "gene guerriero" negli anni novanta, il MAOA-L, ovvero la versione ad attività ridotta, ha sollevato un dibattito nel campo della genetica e, in generale, nella società.[44] Alcuni scienziati ritengono che renda più inclini a comportamenti antisociali o criminali. Da ricerche condotte sugli esseri umani è emersa un'associazione tra la versione a bassa attività del gene e una maggiore frequenza di comportamenti aggressivi, specialmente in persone che avevano subito qualche forma di maltrattamento minorile.

Poiché il gene MAOA si trova sul cromosoma X, i maschi genetici ne ereditano soltanto una copia, le femmine due. Pertanto, è possibile che i maschi che hanno ereditato la versione MAOA-L reagiscano alle esperienze

negative in maniera più estrema rispetto alle femmine, non avendo un'altra copia del gene che possa modularne gli effetti.

Paul iniziò a informarsi sul gene MAOA e si imbatté in un articolo in cui si faceva riferimento ai pazienti di Brunner. Non avendo avuto riscontro dal laboratorio di ricerca a cui aveva richiesto il test genetico, aveva dovuto indagare per conto suo. Dopo aver letto un articolo che si riferiva al MAOA definendolo il "gene psicopatico", era comprensibile che cominciasse a nutrire delle preoccupazioni sul proprio materiale genetico.[45]

Benché il suo comportamento non fosse affatto estremo come quello dei pazienti descritti da Brunner, Paul mi confessò di aver sempre fatto fatica a contenere quella che definì una «rabbia esplosiva».

In passato era riuscito a gestire il "lato Hulk" della sua personalità. «Mia moglie mi ha aiutato più di tutti in questo senso. Con il senno di poi, tremo al pensiero di ciò che avrei potuto fare se non ci fosse stata lei in situazioni in cui era facile perdere il controllo», mi disse. In passato aveva avuto accessi di rabbia incontrollati, specialmente quando sentiva di aver subito un torto. Con il tempo la situazione era peggiorata. Mi disse che recentemente queste crisi si erano accentuate quando i suoi soci avevano dichiarato di volersi espandere. Paul si chiedeva se quelle difficoltà a tenere a freno la collera avessero a che fare con i suoi geni.

Voleva sapere se ritenevo che avesse ereditato la sindrome di Brunner. Ci pensai un attimo e poi risposi: «Non credo... Lei ha conseguito importanti traguardi in ambito lavorativo e accademico, mentre chi è affetto dalla sindrome di Brunner, oltre a comportamenti estremi, spesso presenta un deficit cognitivo di qualche tipo».

«Questo risultato indica che ho ereditato un problema nel gene MAOA? Che non funziona come dovrebbe?» mi chiese.

Ascoltai i timori di Paul e gli consigliai di affidare i suoi risultati genetici a un algoritmo predittivo. Io non avevo individuato quell'informazione nei risultati genetici che mi aveva mostrato, e credevo che un controllo simile potesse essere d'aiuto. Gli suggerii inoltre di verificare se la letteratura scientifica recente riportasse i risultati della sua variante di significato incerto. Dei dati raccolti in studi successivi al periodo in cui aveva fatto il test lo avrebbero aiutato a comprenderne meglio il significato. C'erano anche altri test di laboratorio a cui secondo me avrebbe potuto sottoporsi.

Spiegai a Paul che avrebbe quindi dovuto chiedere al suo medico di prescrivergli dei test biochimici per misurare il livello di serotonina nel sangue e i prodotti di degradazione dei neurotrasmettitori che potevano fungere da intermediari nel funzionamento del gene MAOA. Gli segnalai inoltre una ricerca scientifica da cui era emerso che gli individui con un gene MAOA a basso funzionamento riscontravano un miglioramento nei sintomi quando assumevano un farmaco inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* o SSRI) come la fluoxetina o il Prozac.[46] Quando il gene MAOA non funziona bene, si ha una più alta concentrazione di neurotrasmettitori come la serotonina nelle sinapsi tra neuroni: verrebbe da pensare che l'ultima cosa da fare sia dare a una persona nella situazione di Paul un farmaco SSRI, che aumenta ulteriormente la quantità di serotonina, e invece è stato osservato che, per paradosso, assumere un SSRI porta a un miglioramento dei sintomi.

Poi aggiunsi: «Onestamente, Paul, la verità è che potrebbe non arrivare mai a scoprire come si comporta il suo gene MAOA».

«E le mie figlie? C'è da temere per loro?» mi chiese.

«Probabilmente no. Visto che il gene MAOA si trova sul cromosoma X, di cui loro hanno più di una copia, è ben possibile che non abbiano niente da

temere neanche se il gene paterno non è funzionante. Per questo nella famiglia descritta da Brunner si riscontrava un comportamento aggressivo solo nei maschi, benché alcune delle femmine avessero ereditato la stessa copia del gene MAOA mutato.»

«Come il daltonismo? Io sono daltonico, le mie figlie no.»

«Esatto», confermai. «Le sue figlie sono tutelate dall'altra copia del cromosoma X, perché le cellule del loro cervello possono fare affidamento sull'X che ha una copia funzionante di quel gene. Invece lei, come uomo, non ha scelta.»

Era chiaro che Paul sperava di ottenere qualche certezza in più. Cercai di indicargli il modo migliore di procedere per approfondire ulteriormente la questione. Qualche mese dopo ricevetti una telefonata dalla sua assistente. Paul voleva comunicarmi che la situazione era migliorata. Non potevo sapere se il farmaco SSRI prescrittogli dal medico lo avesse aiutato, incidendo sulla versione del gene MAOA che aveva ereditato. A ogni modo, fui molto contento di questo aggiornamento.

Di fronte all'immensa complessità del comportamento umano non sappiamo ancora con esattezza in che modo i geni facciano squadra e collaborino con l'ambiente per produrre determinati effetti. Siamo molto più bravi a capire o a prevedere che cosa succede quando le cose vanno male, come dimostra la ricerca di Brunner sul comportamento violento e impulsivo dei maschi.

Durante la guerra del Vietnam il monaco buddista Viet Tong subì un grave trauma. Si dà il caso che fosse anche in possesso della versione a bassa attività del gene MAOA. Per me le sue parole sintetizzano perfettamente l'intero campo della genetica comportamentale: «Tutti nasciamo con tratti buoni e tratti cattivi, ed è questo che ci distingue come esseri umani. Ma nella vita nulla è scritto nella pietra, il nostro

avvenire è in costante cambiamento, e quel che facciamo oggi influirà sul nostro futuro domani».[47]

Spesso gli uomini devono compiere uno sforzo maggiore per gestire quel che la genetica ha dato loro in sorte. Ciò vale soprattutto per le centinaia di geni situati sul cromosoma X, molti dei quali sono coinvolti nella formazione e nel funzionamento del cervello. Questo riscontrò Brunner nella famiglia descritta nel suo studio.

Il caso di Paul mi ha ricordato che le donne, contrariamente agli uomini, possiedono già la capacità di modulare il proprio comportamento, in virtù della loro genetica naturale. Il cervello di tutti i maschi genetici impiega esattamente lo stesso cromosoma X, il che spiega perché vi siano molti più maschi con disabilità intellettive legate all'X. Il cervello delle femmine genetiche, d'altro canto, impiega le informazioni genetiche fornite da due cromosomi X. Ciò significa che se un maschio eredita sul cromosoma X una versione di un gene che influisce sul comportamento, come quella che causa la sindrome di Brunner, ne sarà influenzato per sempre. Le femmine vengono colpite molto raramente da questa sindrome. La capacità di utilizzare più di un cromosoma X nel cervello aiuta le femmine a smorzare ogni eventuale effetto negativo della presenza di una mutazione su entrambi o su uno solo dei loro cromosomi X.

Le femmine hanno maggiori opzioni genetiche. Credo che questo meccanismo di base spieghi perché i maschi genetici siano sovrarappresentati in tutta una serie di condizioni come i disturbi dello spettro autistico, la disabilità intellettiva e innumerevoli altri ritardi nello sviluppo. E poiché le femmine genetiche hanno due diversi cromosomi X sempre attivi nel cervello, riescono a gestire meglio le conseguenze delle mutazioni in geni come il MAOA.

La mancanza di opzioni genetiche e di cooperazione cellulare crea le condizioni per cui è possibile che un maschio XY risenta di tanti svantaggi come quelli enucleati in questo capitolo. Le donne sono meno interessate da questi disturbi rispetto agli uomini grazie alla loro solida dotazione genetica, che le mette nella posizione di accedere a opzioni genetiche più appropriate.

[1*] Raramente, questi disturbi possono colpire le femmine quando ereditano due cromosomi X con una mutazione nello stesso gene.

[2*] Con il termine "pseudogene" si fa riferimento a una sequenza di DNA genomico che assomiglia a un gene funzionante del relativo organismo ma oggi ha perso la sua funzione.

[1] R. Loomes, L. Hull, W.P.L. Mandy, *What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis*, "Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry", 56(2017), n. 6, pp. 466-474.

[2] M.D. Kogan, C.J. Vladutiu, L.A. Schieve, R.M. Ghandour, S.J. Blumberg, B. Zablotsky, J.M. Perrin, P. Shattuck, K.A. Kuhlthau, R.L. Harwood, M.C. Lu, *The Prevalence of Parent-Reported Autism Spectrum Disorder among US Children*, "Pediatrics", 142(2018), n. 6; D.L. Christensen, K.V.N. Braun, J. Baio, D. Bilder, J. Charles, J.N. Constantino, J. Daniels, M.S. Durkin, R.T. Fitzgerald, M. Kurzius-Spencer, L.C. Lee, S. Pettygrove, C. Robinson, E. Schulz, C. Wells, M.S. Wingate, W. Zahorodny, M. Yeargin-Allsopp, *Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder among Children Aged 8 Years – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012*, "MMWR Surveillance Summaries", 65(2018), n. 13, pp. 1-23.

[3] A. Benavides, A. Metzger, A. Tereshchenko, A. Conrad, E.F. Bell, J. Spencer, S. Ross-Sheehy, M. Georgieff, V. Magnotta, P. Nopoulos, *Sex-Specific Alterations in Preterm Brain*, "Pediatric Research", 85(2019), n. 1, pp. 55-62; B. Skiöld, G. Alexandrou, N. Padilla, M. Blennow, B. Vollmer, U. Adén, *Sex Differences in Outcome and Associations with Neonatal Brain Morphology in Extremely Preterm Children*, "The Journal of Pediatrics", 164(2014), pp. 1012-1018; L. Zhou, Y. Zhao, X. Liu, W. Kuang, H. Zhu, J. Dai, M. He, S. Lui, G.J. Kemp, Q. Gong, *Brain Gray and White Matter Abnormalities in Preterm-Born*

Adolescents: A Meta-Analysis of Voxel-Based Morphometry Studies, "PLOS One", 13(10), p. E0203498; S.R. Hintz, D.E. Kendrick, B.R. Vohr, W. Kenneth Poole, R.D. Higgins, NICHD Neonatal Research Network, *Gender Differences in Neurodevelopmental Outcomes among Extremely Preterm, Extremely-Low-Birthweight Infants*, "Acta Paediatrica", 95(2006), n. 10, pp. 1239-1248.

[4] G. Neri, C.E. Schwartz, H.A. Lubs, R.E. Stevenson, *X-Linked Intellectual Disability Update*, "American Journal of Medical Genetics Part A", 176(2017), n. 6, pp. 1375-1388; T. Sado, *X-Chromosome Inactivation: Methods and Protocols*, Springer Nature, New York 2018; R.E. Stevenson, C.E. Schwartz, *X-Linked Intellectual Disability: Unique Vulnerability of the Male Genome*, "Developmental Disabilities Research Reviews", 15(2009), n. 4, pp. 361-368.

[5] H.A. Lubs, R.E. Stevenson, C.E. Schwartz, *Fragile X and X-Linked Intellectual Disability: Four Decades of Discovery*, "The American Journal of Human Genetics", 90(2012), n. 4, pp. 579-590; R.E. Stevenson, C.E. Schwartz, R. Curtis Rogers, *Atlas of X-Linked Intellectual Disability Syndromes*, Oxford University Press, New York 2012.

[6] R.J. Hagerman, E. Berry-Kravis, H.C. Hazlett, D.B. Bailey Jr, H. Moine, R.F. Kooy, F. Tassone, I. Gantois, N. Sonenberg, J.L. Mandel, P.J. Hagerman, *Fragile X Syndrome*, "Nature Reviews Disease Primers", 3(2012), p. 17065; C. Bagni, F. Tassone, G. Neri, R. Hagerman, *Fragile X Syndrome: Causes, Diagnosis, Mechanisms, and Therapeutics*, "Journal of Clinical Investigation", 122(2012), n. 12, pp. 4314-4322; C. Bagni, B.A. Oostra, *Fragile X Syndrome: From Protein Function to Therapy*, "American Journal of Medical Genetics Part A", 161A(2013), n. 11, pp. 2809-2821; H.A. Lubs, R.E. Stevenson, C.E. Schwartz, *Fragile X and X-Linked Intellectual Disability: Four Decades of Discovery*, "The American Journal of Human Genetics", 90(2012), n. 4, pp. 579-590.

[7] C.A. Boyle, S. Boulet, L.A. Schieve, R.A. Cohen, S.J. Blumberg, M. Yeargin-Allsopp, S. Visser, M.D. Kogan, *Trends in the Prevalence of Developmental Disabilities in US Children, 1997-2008*, "Pediatrics", 127(2011), n. 6, pp. 1034-1042; G. Xu, L. Strathearn, B. Liu, B. Yang, W. Bao, *Twenty-Year Trends in Diagnosed Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder among US Children and Adolescents, 1997-2016*, "JAMA Network Open", 1(2018), n. 4, p. E181471.

[8] M. Gissler, M.R. Järvelin, P. Louhiala, E. Hemminki, *Boys Have More Health Problems in Childhood than Girls: Follow-Up of the 1987 Finnish Birth Cohort*, "Acta Paediatrica", 88(1999), n. 3, pp. 310-314.

[9] C.A. Boyle, S. Boulet, L.A. Schieve, R.A. Cohen, S.J. Blumberg, M. Yeargin-Allsopp, S. Visser, M.D. Kogan, *Trends in the Prevalence of Developmental Disabilities in US Children, 1997-2008*, "Pediatrics", 127(2011), n. 6, pp. 1034-1042. Per ulteriori informazioni rimando al sito web dei Centers for Disease Control and Prevention disponibile all'indirizzo [bit.ly/3oFGpp1].

[10] La seguente pubblicazione riflette sulla prevalenza di disturbi dello sviluppo diagnosticati in bambini da tre a diciassette anni negli Stati Uniti nel periodo 2014-2016. I risultati indicavano una percentuale pari a 8,15 nei maschi e 4,29 nelle femmine. Per ulteriori informazioni, vedi: B. Zablotsky, L.I. Black, S.J. Blumberg, *Estimated Prevalence of Children with Diagnosed Developmental Disabilities in the United States, 2014-2016*, "NCHS Data Brief", 291(2017), pp. 1-8.

[11] Per comprendere meglio gli innumerevoli processi di sviluppo complessi coinvolti nello sviluppo del cervello, vedi il mio libro *L'eredità flessibile: come i nostri geni ci cambiano la vita e come la vita cambia i nostri geni*, traduzione di V.B. Sala, Milano, Feltrinelli 2015.

[12] P. Hong, *Five Things to Know About... Ankyloglossia (Tongue-Tie)*, "Canadian Medical Association Journal", 185(2013), n. 2, p. E128; R.F. Power, J.F. Murphy, *Tongue-Tie and Frenotomy in Infants with Breastfeeding Difficulties: Achieving a Balance*, "Archives of Disease in Childhood", 100(2015), n. 5, pp. 489-494.

[13] Il piede equino varo supinato è una malformazione ortopedica congenita comune nei bambini. Il metodo Ponseti, che prevede l'applicazione di gessi, oggi è uno dei più diffusi nel trattamento del piede equino. Vedi i seguenti articoli per maggiori informazioni sulla malformazione e per una rassegna delle diverse modalità di trattamento: B. Ganesan, A. Luximon, A. Al-Jumaily, S.K. Balasankar, G.R. Naik, *Ponseti Method in the Management of Clubfoot under 2 Years of Age: A Systematic Review*, "PLOS One", 12(2017), n. 6, p. E0178299; A.M. Michalski, S.D. Richardson, M.L. Browne, S.L. Carmichael, M.A. Canfield, A.R. van Zutphen, M.T. Anderka, E.G. Marshall, C.M. Druschel, *Sex Ratios among Infants with Birth Defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2009*, "American Journal of Medical Genetics Part A", 167A(2015), n. 5, pp. 1071-1081.

[14] J.D. Mollon, J. Pokorny, K. Knoblauch, *Normal and Defective Colour Vision*, Oxford University Press, Oxford 2003.

[15] J. Neitz, M. Neitz, *The Genetics of Normal and Defective Color Vision*, "Vision Research", 51(2011), n. 7, pp. 633-651; M.P. Simunovic, *Colour Vision Deficiency*, "Eye (London)", 24(2010), n. 5, pp. 747-755.

[16] Il seguente articolo è ritenuto il primo a fare riferimento alla possibilità della tetracromia o visione tetracromatica negli esseri: H. de Vries, *The Fundamental Response Curves of Normal and Abnormal Dichromatic and Trichromatic Eyes*, "Physica", 14(1948), n. 6, pp. 367-380. Per informazioni più dettagliate sulla tetracromia e la visione tetracromatica, si vedano i seguenti articoli: G. Jordan, S.S. Deeb, J.M. Bosten, J.D. Mollon, *The Dimensionality of Color Vision in Carriers of Anomalous Trichromacy*, "Journal of Vision", 10(2010), n. 8, p. 12; K.A. Jameson, S.M. Highnote, L.M. Wasserman, *Richer Color Experience in Observers with Multiple Photopigment Opsin Genes*, "Psychinomic Bulletin & Review", 8(2001), n. 2, pp. 244-261; S. Kawamura, *Color Vision Diversity and Significance in Primates Inferred from Genetic and Field Studies*, "Genes & Genomics", 38(2016), pp. 779-791; J. Neitz, M. Neitz, *The Genetics of Normal and Defective Color Vision*, "Vision Research", 51(2011), n. 7, pp. 633-651; V. Greenwood, *The Humans with Super Human Vision*, "Discover", giugno 2012.

[17] T.D. Lamb, *Why Rods and Cones?*, "Eye (London)", 30(2016), n. 2, pp. 179-185; T.D. Lamb, S.P. Collin, E.N. Pugh Jr, *Evolution of the Vertebrate Eye: Opsins, Photoreceptors, Retina and Eye Cup*, "Nature Review Neuroscience", 8(2007), n. 12, pp. 960-976; B. Nickle, P.R. Robinson, *The Opsins of the Vertebrate Retina: Insights from Structural, Biochemical, and Evolutionary Studies*, "Cellular and Molecular Life Sciences", 64(2007), n. 22, pp. 2917-2932.

[18] K. St. Clair, *The Secret Lives of Color*, Penguin, New York 2017; J.Z. Xie, K. Tarczy-Hornoch, J. Lin, S.A. Cotter, M. Torres, R. Varma, Multi-Ethnic Pediatric Eye Disease Study Group, *Color Vision*

Deficiency in Preschool Children: The Multi-Ethnic Pediatric Eye Disease Study, "Ophthalmology" (2014), n. 7, pp. 1469-1474; S. Yokoyama, J. Xing, Y. Liu, D. Faggionato, A. Altun, W.T. Starmer, *Epistatic Adaptive Evolution of Human Color Vision*, "PLOS Genetics", 10(2014), n. 12, p. E1004884.

[19] J. Troscianko, J. Wilson-Aggarwal, D. Griffiths, C.N. Spottiswoode, M. Stevens, *Relative Advantages of Dichromatic and Trichromatic Color Vision in Camouflage Breaking*, "Behavioral Ecology", 28(2017), n. 2, pp. 556-564; R. Doron, A. Sterkin, M. Fried, O. Yehezkel, M. Lev, M. Belkin, M. Rosner, A.S. Solomon, Y. Mandel, U. Polat, *Spatial Visual Function in Anomalous Trichromats: Is Less More?*, "PLOS One", 14(2019), n. 1, p. E0209662; A.D. Melin, K.L. Chiou, E.R. Walco, M.L. Bergstrom, S. Kawamura, L.M. Fedigan, *Trichromacy Increases Fruit Intake Rates of Wild Capuchins (Cebus capucinus imitator)*, "Proceedings of the National Academy of Sciences USA", 114(2017), n. 39, pp. 10402-10407.

[20] Se vi interessa leggere l'articolo originale del "Time", consultate questo sito web all'indirizzo [bit.ly/2XE5WD0].

[21] R. Roche, S. Commins, F. Farina, *Why Science Needs Art: from Historical to Modern Day Perspectives*, Routledge, Abingdon 2018.

[22] Se volete saperne di più su come la genetica detti specifici bisogni alimentari individuali, leggete S. Moalem, *The DNA Restart: Unlock Your Personal Genetic Code to Eat for Your Genes, Lose Weight, and Reverse Aging*, Rodale, New York 2016. Anche il seguente articolo fornisce una buona panoramica sulla genetica della produzione della vitamina C: G. Drouin, J.R. Godin, B. Pagé, *The Genetics of Vitamin C Loss in Vertebrates*, "Current Genomics", 12(2011), n. 5, pp. 371-378.

[23] M. Nishikimi, T. Kawai, K. Yagi, *Guinea Pigs Possess a Highly Mutated Gene for L-Gulono-Gamma-Lactone Oxidase, the Key Enzyme for L-Ascorbic Acid Biosynthesis Missing in This Species*, "Journal of Biological Chemistry", 267(1992), n. 30, pp. 21967-21972; J. Cui, X. Yuan, L. Wang, G. Jones, S. Zhang, *Recent Loss of Vitamin C Biosynthesis Ability in Bats*, "PLOS One", 6(2011), n. 11, p. E27114.

[24] A.D. Melin, K.L. Chiou, E.R. Walco, M.L. Bergstrom, S. Kawamura, L.M. Fedigan, *Trichromacy Increases Fruit Intake Rates of Wild Capuchins (Cebus capucinus imitator)*, "Proceedings of the National Academy of Sciences USA", 114(2017), n. 39, pp. 10402-10407.

[25] A.D. Melin, D.W. Kline, C.M. Hickey, L.M. Fedigan, *Food Search Through the Eyes of a Monkey: A Functional Substitution Approach for Assessing the Ecology of Primate Color Vision*, "Vision Research", 86(2013), pp. 87-96; O. Nevo, K. Valenta, D. Razafimandimby, A.D. Melin, M. Ayasse, C.A. Chapman, *Frugivores and the Evolution of Fruit Colour*, "Biology Letters", 14(2018), n. 9; M. Price, *You Can Thank Your Fruit-Hunting Ancestors for Your Color Vision*, "Science", 19 febbraio 2017.

[26] M.V. Chao, P. Calissano, *Rita Levi-Montalcini: In Memoriam*, "Neuron", 77(2013), n. 3, pp. 385-387; D. Chirchiglia, P. Chirchiglia, D. Pugliese, R. Marotta, *The Legacy of Rita Levi-Montalcini: From Nerve Growth Factor to Neuroinflammation*, "The Neuroscientist", 2019; A. Federico, *Rita Levi-Montalcini, One of the Most Prominent Italian Personalities of the Twentieth Century*, "Neurological Sciences", 34(2013), n. 2, pp. 131-133.

[27] A. Cepero, R. Martín-Hernández, L. Prieto, T. Gómez-Moracho, A. Martínez-Salvador, C. Bartolomé, X. Maside, A. Meana, M. Higes, *Is Acarapis Woodi a Single Species? A New PCR Protocol to*

Evaluate Its Prevalence, "Parasitol Res", 114(2015), n. 2, pp. 651-658; R. Ochoa, J.S. Pettis, E. Erbe, W.P. Wergin, *Observations on the Honey Bee Tracheal Mite Acarapis Woodi (Acari: Tarsonemidae) Using Low-Temperature Scanning Electron Microscopy*, "Experimental and Applied Acarology", 35(2005), n. 3, pp. 239-249.

[28] A. Manca, S. Capsoni, A. Di Luzio, D. Vignone, F. Malerba, F. Paoletti, R. Brandi, I. Arisi, A. Cattaneo, R. Levi-Montalcini, *Nerve Growth Factor Regulates Axial Rotation during Early Stages of Chick Embryo Development*, "Proceedings of the National Academy of Sciences USA", 109(2012), n. 6, pp. 2009-2014; G. Giudice, *From a Home-Made Laboratory to the Nobel Prize: An Interview with Rita Levi-Montalcini*, "The International Journal of Developmental Biology", 44(2000), n. 6, pp. 563-566.

[29] R. Götz, R. Köster, C. Winkler, F. Raulf, F. Lottspeich, M. Schartl, H. Thoenen, *Neurotrophin-6 Is a New Member of the Nerve Growth Factor Family*, "Nature", 372(1994), n. 6503, pp. 266-269; S.D. Skaper, *Nerve Growth Factor: A Neuroimmune Crosstalk Mediator for All Seasons*, "Immunology", 151(2017), n. 1, pp. 1-15.

[30] G.G. De Assis, E.V. Gasanov, N.B.C. de Sousa, A. Kozacz, E. Murawska-Cialowicz, *Brain-Derived Neurotrophic Factor, a Link of Aerobic Metabolism to Neuroplasticity*, "Journal of Physiology and Pharmacology", 69(2018), n. 3; C.P. Mackay, S.S. Kuys, S.G. Brauer, *The Effect of Aerobic Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor in People with Neurological Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis*, "Neural Plasticity", (2017).

[31] S. Tyler Hitchcock, *Rita Levi-Montalcini (Women in Medicine)*, Chelsea House, Langhorne 2004; L. Yount, *Rita Levi-Montalcini: Discover of Nerve Growth Factor (Makers of Modern Science)*, Chelsea House, Langhorne 2009.

[32] R.A. Bradshaw, *Rita Levi-Montalcini (1909-2012)*, "Nature", 493(2013), n. 7432, p. 306; R. Levi-Montalcini, R.A. Knight, P. Nicotera, G. Nisticò, N. Bazan, G. Melino, *Rita's 102!!*, "Molecular Neurobiology", 43(2011), n. 2, pp. 77-79; M.V. Chao, P. Calissano, *Rita Levi-Montalcini: In Memoriam*, "Neuron", 77(2013), n. 3, pp. 385-387.

[33] P. Lennie, *The Cost of Cortical Computation*, "Current Biology", 13(2003), n. 6, pp. 493-497; P.J. Magistretti, I. Allaman, *A Cellular Perspective on Brain Energy Metabolism and Functional Imaging*, "Neuron", 86(2015), n. 4, pp. 883-901.

[34] N. Rodríguez-Iglesias, A. Sierra, J. Valero, *Rewiring of Memory Circuits: Connecting Adult Newborn Neurons with the Help of Microglia*, "Frontiers in Cell and Developmental Biology", 7(2019), p. 24.

[35] R.C. Paolicelli, G. Bolasco, F. Pagani, L. Maggi, M. Scianni, P. Panzanelli, M. Giustetto, T.A. Ferreira, E. Guiducci, L. Dumas, D. Ragozzino, C.T. Gross, *Synaptic Pruning by Microglia Is Necessary for Normal Brain Development*, "Science", 333(2011), n. 6048, pp. 1456-1458; M.W. Salter, B. Stevens, *Microglia Emerge as Central Players in Brain Disease*, "Nature Medicine", 23(2017), n. 9, pp. 1018-1027.

[36] L. Weinhard, G. di Bartolomei, G. Bolasco, P. Machado, N.L. Schieber, U. Neniskyte, M. Exiga, A. Vadisiute, A. Raggioli, A. Schertel, Y. Schwab, C.T. Gross, *Microglia Remodel Synapses by Presynaptic Trogocytosis and Spine Head Filopodia Induction*, "Nature Communication", 9(2018), n. 1, p. 1228.

[37] M. van der Poel, T. Ulas, M.R. Mizee, C.C. Hsiao, S.S.M. Miedema, Adelia, K.G. Schuurman, B. Helder, S.W. Tas, J.L. Schultze, J. Hamann, I. Huitinga, *Transcriptional Profiling of Human Microglia Reveals Grey-White Matter Heterogeneity and Multiple Sclerosis-Associated Changes*, "Nature Communication", 10(2019), n. 1, p. 1139; T. Zrzavy, S. Hametner, I. Wimmer, O. Butovsky, H.L. Weiner, H. Lassmann, *Loss of "Homeostatic" Microglia and Patterns of Their Activation in Active Multiple Sclerosis*, "Brain", 140(7), pp. 1900-1913.

[38] Per ulteriori informazioni sul ruolo che la microglia potrebbe avere nello sviluppo di varie malattie, vedi i seguenti articoli: D. Felsky, T. Roostaei, K. Nho, S.L. Risacher, E.M. Bradshaw, V. Petyuk, J.A. Schneider, A. Saykin, D.A. Bennett, P.L. De Jager, *Neuropathological Correlates and Genetic Architecture of Microglial Activation in Elderly Human Brain*, "Nature Communication", 10(2019), n. 1, p. 409; D. Inta, U.E. Lang, S. Borgwardt, A. Meyer-Lindenberg, P. Gass, *Microglia Activation and Schizophrenia: Lessons from the Effects of Minocycline on Postnatal Neurogenesis, Neuronal Survival and Synaptic Pruning*, "Schizophrenia Bulletin", 43(2017), n. 3, pp. 493-496; F. Regen, J. Hellmann-Regen, E. Costantini, M. Reale, *Neuroinflammation and Alzheimer's Disease: Implications for Microglial Activation*, "Current Alzheimer Research", 14(2017), n. 11, pp. 1140-1148; C.M. Sellgren, J. Gracias, B. Watmuff, J.D. Biag, J.M. Thanos, P.B. Whittredge, T. Fu, K. Worringer, H.E. Brown, J. Wang, A. Kaykas, R. Karmacharya, C.P. Goold, S.D. Sheridan, R.H. Perlis, *Increased Synapse Elimination by Microglia in Schizophrenia Patient-Derived Models of Synaptic Pruning*, "Nature Neuroscience", 22(2019), n. 3, pp. 374-385.

[39] A. Meltzer, J. van de Water, *The Role of the Immune System in Autism Spectrum Disorder*, "Neuropsychopharmacology", 42(2017), n. 1, pp. 284-298.

[40] D.S. Borgaonkar, J.L. Murdoch, V.A. McKusick, S.P. Borkowf, J.W. Money, B.W. Robinson, *The YY Syndrome*, "The Lancet", 2(1968), n. 7565, pp. 461-462; J. Nielsen, G. Stürup, T. Tsuboi, D. Romano, *Prevalence of the XYY Syndrome in an Institution for Psychologically Abnormal Criminals*, "Acta Psychiatrica Scandinavica", 45(1969), n. 4, pp. 383-401; R.G. Fox, *The XYY Offender: A Modern Myth?*, "Journal of Criminal Law and Crimonology", 62(1971), n. 1, pp. 59-73.

[41] S.C. Godar, P.J. Fite, K.M. McFarlin, M. Bortolato, *The Role of Monoamine Oxidase A in Aggression: Current Translational Developments and Future Challenges*, "Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry", 69(2016), pp. 90-100.

[42] H.G. Brunner, M. Nelen, X.O. Breakefield, H.H. Ropers, B.A. van Oost, *Abnormal Behavior Associated with a Point Mutation in the Structural Gene for Monoamine Oxidase A*, "Science", 262(1993), n. 5133, pp. 578-580.

[43] S.C. Godar, M. Bortolato, M.P. Castelli, A. Casti, A. Casu, K. Chen, M.G. Ennas, S. Tambaro, J.C. Shih, *The Aggression and Behavioral Abnormalities Associated with Monoamine Oxidase A Deficiency Are Rescued by Acute Inhibition of Serotonin Reuptake*, "J Psychiatr Res", 56(2014), pp. 1-9; S.C. Godar, M. Bortolato, R. Frau, M. Dousti, K. Chen, J.C. Shih, *Maladaptive Defensive Behaviours in Monoamine Oxidase A-Deficient Mice*, "International Journal of Neuropsychopharmacology", 14(2011), n. 9, pp.

1195-1207; A.L. Scott, M. Bortolato, K. Chen, J.C. Shih, *Novel Monoamine Oxidase A Knock Out Mice with Human-Like Spontaneous Mutation*, "NeuroReport", 19(2008), n. 7, pp. 739-743.

[44] R. McDermott, D. Tingley, J. Cowden, G. Frazzetto, D.D. Johnson, *Monoamine Oxidase A Gene (MAOA) Predicts Behavioral Aggression Following Provocation*, "Proceedings of the National Academy of Sciences USA", 106(2009), n. 7, pp. 2118-2123; D.S. Chester, C.N. DeWall, K.J. Derefinko, S. Estus, J.R. Peters, D.R. Lynam, Y. Jiang, *Monoamine Oxidase A (MAOA) Genotype Predicts Greater Aggression through Impulsive Reactivity to Negative Affect*, "Behavioural Brain Research", 283(2015), pp. 97-101; M.I. González-Tapia, I. Obsuth, *"Bad Genes" and Criminal Responsibility*, "International Journal of Law and Psychiatry", 39(2015), pp. 60-71.

[45] Per ulteriori informazioni sul gene MAOA, vedi P. Hunter, *The Psycho Gene*, "EMBO Rep", 11(2010), n. 9, pp. 667-669.

[46] E.E. Palmer, M. Leffler, C. Rogers, M. Shaw, R. Carroll, J. Earl, N.W. Cheung, B. Champion, H. Hu, S.A. Haas, V.M. Kalscheuer, J. Gecz, M. Field, *New Insights into Brunner Syndrome and Potential for Targeted Therapy*, "Clinical Genetics", 89(2016), n. 1, pp. 120-127.

[47] Questa citazione è tratta dalla tesi di laurea di Sarah Anne Murphy dal titolo *Born to Rage? A Case Study of the Warrior Gene*, disponibile all'indirizzo [bit.ly/3i6Tq8J].

4

Vigore

Perché le donne sono più longeve degli uomini

La residenza Terraces of Baycrest, a nord di Toronto, è una vivace comunità di anziani attivi e pimpanti. Ogni riflessione sulla brevità della vita umana qui è del tutto fuori luogo. Nel centro c'è un dinamismo salutare, grazie a un programma fitto di attività ricreative coinvolgenti e stimolanti. I residenti riferiscono che non solo le attività sono interessanti, ma li incoraggiano a coltivare delle abilità che forse non pensavano neanche di poter acquisire in questa fase della vita.

Nessuno dei nostri antenati avrebbe potuto concepire un futuro che garantisse salute e longevità su larga scala. Ma qui a Baycrest, come nelle altre innumerevoli strutture che provvedono ai bisogni degli anziani di tutto il mondo, i numeri raccontano una storia molto diversa.

Le nostre aspettative di vita sono migliorate sensibilmente con il tempo.[1] Il Giappone, per esempio, oggi ha una popolazione tra le più longeve: l'attuale aspettativa di vita è di 84,2 anni. Persino in Afghanistan, uno dei paesi con il livello di aspettativa di vita più basso, si aggira sui 62,7 anni.[2] È un'età notevolmente più avanzata di quella a cui sarebbe potuto arrivare, per esempio, un londinese del Seicento,[3] quando l'aspettativa di vita era di appena 35 anni.[1*]

Se si considerano i progressi e i miglioramenti compiuti nel campo dell'assistenza agli anziani, entrando in questa residenza c'è un elemento che salta all'occhio. Forse avete già indovinato. Ci sono pochi uomini.

In passato l'opinione condivisa era che la morte riservasse un pari trattamento a entrambi i sessi. Eravamo troppo distratti dalle sofferenze che osservavamo ogni giorno intorno a noi per notare che la grande mietitrice attuava una discriminazione. Nella storia umana fame, pestilenze, violenze e sconvolgimenti climatici si sono costantemente avvicendati, ma le donne hanno sempre vissuto più a lungo degli uomini. Quasi non passa un secolo senza che una grande calamità si abbatta sugli esseri umani, che sia di origine ambientale, microbica o entrambe le cose, e ogni volta le femmine genetiche rivelano una fibra più tenace. Questo vale per l'inizio, la fine e la parte centrale della vita.

In un libro del 1662 intitolato *Osservazioni naturali e politiche fatte sui bollettini di mortalità*, l'inglese John Graunt fornì la prima prova statistica sulla maggiore longevità delle donne. Da appassionato di statistica e demografia qual era, analizzò i certificati di morte archiviati nelle parrocchie londinesi.[4]

E nella Londra dell'epoca i morti non mancavano. Durante la grande peste di Londra (1665-1666) si ritiene che sia stato falciato dall'epidemia circa un quarto della popolazione cittadina.[5] Nessuno sapeva dire con certezza perché certe annate fossero peggiori di altre. Per poter prevedere e seguire l'andamento della mortalità, le parrocchie reclutarono delle coraggiose e anziane signore, le cosiddette "cercatrici", in una sorta di opera caritatevole per ispezionare i cadaveri dei morti in modo da determinarne la causa del decesso.[6]

Era un lavoro importante all'epoca, perché poteva servire ad avvertire le autorità dei primi segni di una pestilenza o di un'altra calamità simile. I sacerdoti poi vendevano le informazioni ai loro concittadini, più che propensi a sborsare denaro per il privilegio di sapere se e quando la morte avrebbe colpito. Questi documenti, noti come "bollettini di mortalità",

potevano essere acquistati singolarmente o, a un prezzo scontato, con abbonamento settimanale. I bollettini riportavano il computo settimanale di tutte le sepolture e i battesimi annotati sui registri parrocchiali.[7]

Alcuni stampatori arrivarono a pubblicare il numero delle persone morte a Londra nel corso di ondate precedenti per mostrare che la mortalità aveva una ricorrenza stagionale, con dei picchi in estate. Ciò permetteva al lettore avido di informazioni di mettere a confronto il numero attuale di morti certificate con quello delle annate passate. In quel periodo a Londra con la morte si facevano affari. Come oggi ci basiamo sulle trimestrali di borsa per prendere decisioni sul nostro portafoglio di titoli, così allora la gente sapeva che quando si ripresentava il tristo mietitore fuggire dalla città in tempo per scampare a una morte imminente era un buon investimento.

Anche Graunt si basò sui bollettini di mortalità, dai quali scoprì che vi era una considerevole discrepanza nell'aspettativa di vita degli uomini e delle donne. Quando Graunt iniziò a studiare quei certificati di morte, nel resto del mondo nessuno aveva mai pensato che potesse esistere una differenza nella longevità dei due sessi. Che importanza poteva avere, del resto, considerando che l'aspettativa di vita media per entrambi si aggirava sui trentacinque anni, e che gli uomini erano decisamente favoriti rispetto alle donne in ogni ambito dell'esistenza? Fondamentalmente si partiva dal presupposto che gli uomini fossero il più forte e il più sano tra i due sessi.

Come Graunt, nello stesso periodo anche l'inglese Edmond Halley (che riuscì a prevedere il ritorno della cometa oggi recante il suo nome) intraprese alcune ricerche sulla longevità e ne pubblicò i risultati sulla rivista "Philosophical Transactions of the Royal Society" nel 1693.[8] I suoi dati erano basati sulle statistiche demografiche degli anni 1687-1691 di

quella che oggi è la città polacca di Breslavia. Diversamente da Graunt, Halley aggregò i dati sul tasso di sopravvivenza dei maschi e delle femmine, e riscontrò che nel complesso i sopravvissuti diminuivano con l'avanzare dell'età.

Lo studio di Halley diede un contributo molto significativo alle statistiche demografiche, perché indicava a chi vendeva assicurazioni sulla vita che doveva tenere conto dell'età del contraente.[9] L'articolo cadde nell'oblio per decenni, ma con il tempo si dovette riconoscere che, quando ci sono in ballo i soldi, l'uso di pratiche discriminatorie a danno degli anziani paga sempre. Gli assicuratori si resero conto che avrebbero rischiato la bancarotta se troppe persone con gli anni contati avessero sottoscritto le loro polizze.

Anche le conclusioni di Graunt sul più alto tasso di sopravvivenza delle donne rispetto agli uomini furono sfruttate da chi si guadagnava da vivere vendendo assicurazioni sulla vita.[2*] Non contava solo l'età di una persona, ma anche il sesso.[10]

Da un capo all'altro del mondo quando si guarda la longevità sono sempre le donne ad avere la meglio. In Giappone le donne vivono in media fino a 87,1 anni, mentre l'aspettativa di vita per gli uomini è di 81,1. In Afghanistan gli uomini vivono in media fino a 61 anni e le donne fino a 64,5. Se consideriamo gli esseri umani più longevi, gli ultracentenari – persone che hanno raggiunto i 110 anni di età – notiamo che sono per il 95 per cento donne.[11] È quindi chiaro che le donne hanno un vantaggio di sopravvivenza.

Nel corso della storia umana gli esempi sono molti. Uno è il caso di Marguerite de La Rocque, che a ventisei anni si imbarcò per il viaggio che avrebbe segnato la sua esistenza.[12] Nell'aprile del 1542 partì dalla Francia per l'attuale Canada insieme a un suo parente, Jean-François de La Rocque

de Roberval, che era il capitano della nave. Vista la facilità con cui oggi viaggiamo su e giù per il globo, è difficile immaginare l'entusiasmo e la trepidazione di Marguerite nel lasciarsi alle spalle la vecchia vita francese per ricominciare da zero nel nuovo mondo.

Il viaggio di Marguerite iniziò senza intoppi, fatto non trascurabile, considerati tutti i pericoli insiti in una simile traversata. Ma le cose si complicarono quando lei si invaghì di un passeggero. Per punizione, Roberval la abbandonò su un'isola deserta al largo del Canada. Marguerite lasciò la nave francese insieme all'amante e alla fedele domestica Damienne, che si rifiutarono di mandarla a morire da sola. Roberval ordinò di dare loro un moschetto e qualche provvista. In questo modo forse sperava di autoassolversi da quella che di fatto, per loro, era una condanna a morte.

C'è chi ipotizza che Roberval sia stato così crudele con la sua congiunta in virtù di una ligia osservanza alla fede ugonotta a cui avrebbe aderito segretamente e chi invece ne fa una ragione di mero opportunismo economico. La seconda ipotesi è la più probabile, visto che appena tornato in Francia Roberval dichiarò morta Marguerite e reclamò tutto il patrimonio e le proprietà da lei ereditate.

I tre naufraghi si ritrovarono da soli su una piccola striscia di terra rocciosa completamente disabitata all'imbocco del golfo di San Lorenzo. L'Isola dei Demoni (che oggi si pensa sia Belle Isle) aveva un nome quanto mai appropriato, perché era quasi impossibile trovarvi cibo o rifugio. Le provviste si esaurirono in breve tempo e Marguerite, l'amante e la domestica iniziarono a soffrire la fame. Non solo: presto si sarebbe aggiunta un'altra bocca da sfamare, perché Marguerite scoprì di essere incinta.

L’amante e poi la domestica soccomberono. Abbandonata sull’isola, per la prima volta nella sua vita Marguerite si ritrovò da sola. In qualche modo riuscì a partorire senza alcuna assistenza e, per miracolo, sia la madre che il bambino sopravvissero. Ma non per molto. Il latte venne meno e ad appena un mese il bambino morì. Ma Marguerite non demordeva.

Dopo tre lunghi anni la donna fu tratta in salvo da un gruppo di pescatori baschi che passavano di lì. Si racconta che trovarono Marguerite avvolta nella pelle di un orso che aveva ucciso con un colpo di moschetto. Non si spiegavano come fosse riuscita a sopravvivere da sola per tanto tempo in un luogo così inospitale.

Il castigo divino non tardò ad arrivare. Roberval fu fermato da una folla di cattolici francesi inferociti mentre usciva da un raduno di ugonotti. Fu aggredito e picchiato a morte. Nel frattempo Marguerite era tornata in Francia e aveva fondato una scuola femminile.

La storia della spedizione Donner offre un esempio altrettanto eclatante del vantaggio di sopravvivenza femminile.[13] Forse avrete sentito parlare di questa vicenda, che diventa ancora più interessante se ci si sofferma sui dettagli. Quel tentativo di viaggiare dall’Illinois alla California in carrozze coperte sul far dell’inverno aveva destato evidenti preoccupazioni in alcuni membri della spedizione già prima della partenza. I loro timori si rivelarono fondati quando all’improvviso, il 1° ottobre del 1846, gli ottantasette membri del gruppo si ritrovarono intrappolati sulle alture della Sierra Nevada per una bufera di neve.

Va sottolineato che gli uomini morirono in proporzione quasi doppia: circa il 57 per cento degli uomini contro il 28 per cento delle donne. Inoltre, gli uomini cedettero molto più rapidamente. Date le circostanze, sorprende che qualcuno sia sopravvissuto. A corto di cibo ed esposti agli elementi, come è noto, alcuni ricorsero al cannibalismo.

Ma la sopravvivenza di Marguerite su un'isola deserta e quella delle donne della spedizione Donner, insieme ai dati demografici raccolti da Graunt, potrebbero sembrare delle semplici anomalie storiche. Passiamo allora da singoli casi di sopravvivenza e dai primi esempi di demografia applicata a dati più recenti sul tasso di sopravvivenza che riguardano le popolazioni al loro interno e nei loro rapporti reciproci.

Ai tempi dell'Unione Sovietica per ordine di Stalin nell'odierna Ucraina venne attuata una politica collettivista. L'obiettivo dichiarato dell'eliminazione delle fattorie individuali, che vennero sostituite da aziende agricole collettiviste, era l'incremento della produzione alimentare e, di conseguenza, dei prodotti a disposizione degli operai cittadini.

Ne risultò una delle più gravi catastrofi demografiche causate dall'uomo nella storia recente. Invece dell'atteso aumento della produzione alimentare, si diffuse una tremenda carestia. Alcune regioni dell'odierna Ucraina furono particolarmente colpite, con una perdita stimata tra i 6 e gli 8 milioni di vite umane tra il 1932 e il 1933. In questa situazione di sofferenza generale provocata dal cataclisma della collettivizzazione sovietica, oggi sappiamo che le donne continuarono a rivelarsi più longeve degli uomini. L'aspettativa di vita degli ucraini prima di questa sciagura era intorno ai 45,9 anni per le donne e 41,6 per gli uomini. Dopo la carestia piombò al dato allarmante di 10,9 anni per le donne e 7,3 per gli uomini.[14] Notate niente di strano?

Ripensando alla schiacciante maggioranza di donne anziane che vediamo in ogni parte del mondo, il vantaggio di sopravvivenza è innegabile.

In passato si presumeva che la scomparsa prematura degli uomini dipendesse da motivazioni unicamente comportamentali. Oggi sappiamo

invece che il vantaggio femminile inizia poco dopo la nascita. E permane ancora ai nostri tempi, a prescindere dal grado di istruzione, dai fattori economici e dal consumo di alcol, droghe o tabacco. I maschi genetici avranno pure una massa muscolare, un'altezza, una stazza e una forza fisica superiori rispetto alle loro controparti femminili ma, quando si tratta di sopravvivere alle prove fisiche, quasi sempre le donne sono più longeve di loro.[15]

Certo, vi sono ancora differenze caratteriali tra i sessi genetici, per esempio per quanto riguarda i comportamenti a rischio. Ma ciò non basta a spiegare il divario. Alcuni dati dell'Ottocento e del primo Novecento sui mormoni dello Utah, che si astenevano da tabacco e alcol, rivelano che le donne affiliate a quella religione erano più longeve dei loro correligionari maschi. Va aggiunto poi che all'epoca il tasso di natalità medio di queste donne era più alto rispetto al totale della popolazione americana, quindi per loro il rischio di morte aumentava ulteriormente con ogni gravidanza.[16]

È anche vero che gli uomini sono più coinvolti delle donne nei lavori pericolosi.[17] Secondo l'ufficio di statistiche sul lavoro statunitense, dal 2011 al 2015 gli uomini costituivano il 92,5 per cento del totale dei morti sul lavoro. Detto ciò, uno studio tedesco ha rilevato un più alto tasso di sopravvivenza femminile in un campione molto ampio che raccoglie dati relativi a oltre undicimila monache e monaci di clausura cattolici. Impiegando i dati di mortalità del periodo tra il 1890 e il 1995 e paragonando le suore e i monaci cattolici di ordini religiosi bavaresi con il totale della popolazione tedesca, i ricercatori hanno riscontrato una differenza di longevità a favore delle donne. Eppure i monaci vivevano in una comunità relativamente isolata, quindi non erano esposti né ai fattori di rischio sul lavoro né allo stile di vita del tedesco medio. Com'è evidente,

i meccanismi che stanno alla base di questo divario tra i due sessi cromosomici nelle probabilità di sopravvivenza, nello sviluppo e nell'invecchiamento vanno oltre il semplice comportamento.[18]

La storia dell'esistenza umana sul pianeta si può riassumere in un'unica parola: brutale. Se paragoniamo la vita a una pista, pensiamo a che cosa vorrebbe dire percorrerne le varie tappe alla guida di un'auto sportiva o di un'ibrida. Una di queste macchine vi condurrà a destinazione più velocemente, nel breve periodo. Ma pur con tutti i suoi cavalli, l'auto sportiva non ha la resistenza necessaria, dal punto di vista del consumo e della manutenzione, per attraversare i momenti più ardui della vita. Quella resistenza è invece d'aiuto alle donne, che, contrariamente agli uomini, possono fare affidamento sul carburante genetico del loro cromosoma X "silenziato".

Come ho anticipato nel primo capitolo, fino a qualche anno fa era opinione diffusa che le donne potessero disporre di un solo cromosoma X in ogni cellula, proprio come gli uomini. Si pensava che l'altro cromosoma venisse spento più o meno del tutto dal gene XIST e trasformato in un corpo di Barr. Oggi sappiamo per certo che non è così. Come un Houdini genetico che si libera dalle catene dell'inattivazione dell'X, ogni donna si avvale della potenza ibrida di due cromosomi X, che l'aiutano a vivere e a sopravvivere. I geni del cosiddetto X silenziato, dopotutto, non sono poi così silenti.

Tutt'altro che muto, nel corso della vita il secondo cromosoma X delle donne opera instancabilmente in loro aiuto. Quando serve, i geni possono sottrarsi all'inattivazione dell'X per aiutare il loro omologo X attivo. Come vedremo, nella lotta per la sopravvivenza quel che più conta è il vigore genetico.

Oggi stiamo scoprendo che, su un migliaio di geni del cromosoma x silenziato, il 23 per cento in realtà è ancora attivo. Ogni cellula femminile ha molti cavalli genetici di riserva.[19]

Questo materiale contenente centinaia di geni viene impiegato da ogni cellula femminile tutte le volte che ne ha bisogno. Per riprendere l'analogia dell'auto ibrida, talvolta l'equivalente di un motore elettrico garantisce un'efficienza maggiore di uno a combustione interna. Avere varie opzioni genetiche come le donne è ciò che più conta nella vita, dinanzi all'obiettivo della sopravvivenza. Qui la differenza tra cellule maschili e femminili è cruciale. Ogni cellula femminile può fare affidamento sulla sua riserva genetica di centinaia di geni importanti ogniqualvolta ne abbia necessità. Magari potessero farlo anche gli uomini.

Da più di venticinque anni porto avanti uno studio sugli effetti dell'espressione e dell'uso differenziale del materiale genetico, non soltanto negli esseri umani ma anche in molti altri organismi, dalle api mellifere alle piante di patate. Ho imparato che la capacità di rispondere a un cambiamento ambientale o a un attacco microbico e di superarlo dipende dalla nostra capacità di attingere alle nostre risorse genetiche profonde e di sfruttarle al meglio. Questa capacità può fare la differenza tra la vita e la morte, tra l'esistenza e l'estinzione.

Per comprendere davvero perché le donne siano più longeve degli uomini dobbiamo spendere qualche parola su come alcuni cambiamenti meteorologici e climatici estremi abbiano colpito le popolazioni umane nel loro breve lasso di esistenza. Nelle situazioni più ardue ai nostri antenati era richiesto un maggior vigore per sopravvivere alle prove che dovettero affrontare giorno dopo giorno, per migliaia di anni.

Nella storia umana le uniche costanti trasversali a culture e generazioni diverse sono la nascita, la morte e la fame. Come esseri umani dipendiamo

totalmente da altri organismi per la nostra sussistenza, il che significa che siamo vulnerabili e in perenne lotta per il cibo e per la vita. Ancora oggi non esiste città del mondo in cui non vi siano persone senza niente da magiare. Si stima che oggi patisca la fame un individuo su dieci, soprattutto nei paesi sviluppati.

In ogni luogo ed epoca l'umanità ha spesso sofferto di quella che potremmo definire un'emergenza calorica. Storicamente, questa calamità era determinata da cambiamenti meteorologici locali e da più ampie fluttuazioni climatiche a lungo termine. Mossi dalla pura necessità, ci siamo evoluti nel miglior modo possibile per mitigare e superare le peggiori carestie.

I nostri antenati non erano schizzinosi. Mangiavano tutto quello che trovavano, ovunque lo trovassero. Per gran parte della sua storia, l'uomo ha sempre mangiato prodotti locali, che variavano con le stagioni. I nostri antenati hanno lottato per la sopravvivenza sin dal principio, e quasi mai la sorte ha giocato a loro favore. Dovevano escogitare un modo per condividere le risorse disponibili in piccoli gruppi per poter resistere e andare avanti.

Più di diecimila anni fa le nostre condizioni cominciarono a cambiare drasticamente. Dalla mera ricerca di cibo, derivante da piante e animali selvatici, si passò all'agricoltura e all'allevamento. Produrre in proprio quantità supplementari di cibo grazie ai nuovi procedimenti agricoli e zootecnici richiedeva uno sforzo molto più grande, specialmente all'inizio, quando ogni passo falso poteva significare fame e morte.[20]

L'agricoltura ci obbligò inoltre a diventare più stanziali. Come tutte le nuove iniziative, richiese un po' di tempo e molto sforzo per funzionare, ma alla fine i nostri antenati riuscirono alla grande nell'impresa di

coltivare le terre circostanti, il che, a sua volta, permetteva di conservare il cibo in eccesso.

La cottura sul fuoco, appresa molto prima dello sviluppo dell'agricoltura, ci aiutò ad attingere alle calorie racchiuse in cereali e tuberi, che, nella forma originaria, ci erano impossibili da digerire.[21] Tutte queste calorie supplementari comportarono un forte aumento delle nascite – gli esseri umani sono più fertili quando non soffrono la fame. Più cibo riuscivamo a produrre, più bambini nascevano sul pianeta. Di conseguenza, più la popolazione diventava sensibile alle fluttuazioni della produzione alimentare, più si temeva lo spettro di un possibile disastro. Così prese avvio il processo circolare a cui siamo e saremo legati anche nel prossimo futuro.

Oggi la catena alimentare globale è influenzata innanzitutto da un fattore dominante: il tempo atmosferico. Ogni cambiamento improvviso nelle variabili locali, per esempio una pioggia troppo abbondante o troppo scarsa, può provocare una carestia di dimensioni esiziali. Fornire pasti regolari nutrienti a miliardi di esseri umani oggi non è un'impresa facile: da tanti anni questa sfida mi ha spinto a impegnarmi in ricerche su piante come le patate, per cercare di capire come ottimizzare al massimo e migliorare i tratti nutrizionali del cibo che produciamo e consumiamo.

Gran parte dei cibi in vendita nei supermercati deriva da una piccolissima parte di quello che i nostri antenati mangiavano prima dell'imporsi di una catena alimentare globale. La gente non mangiava solo una certa varietà di carota o di mela – c'erano letteralmente decine, se non centinaia di cultivar per ogni tipo di varietà coltivata o raccolta.

Oggi il problema non è soltanto la quantità della produzione, ma anche la scarsa qualità nutrizionale delle calorie consumate. Il rapporto tra esigenze alimentari e genetica è complesso. Considerate le avversità a cui

abbiamo dovuto far fronte nel nostro passato evolutivo, nel breve periodo possiamo campare anche con cibo dalla qualità nutrizionale scarsa o nulla. Tecnicamente è possibile sopravvivere e persino perdere peso mangiando solo merendine, anche se non ve lo consiglio.

Per studiare le capacità genetiche delle piante e degli insetti in condizioni ambientali inclementi spesso sono costretto a raggiungere zone del mondo lontanissime da qualsiasi sito o destinazione turistica. Quando torno in un'area rurale, anche solo pochi anni dopo l'avvio di un progetto, talvolta stento a riconoscere il terreno: o il suolo è stato spaccato dall'aratro per piantare qualche coltura o sono state erette altre costruzioni. Guardare oltre i nostri orizzonti alla continua ricerca di nuove terre è la norma sin da quando, migliaia di anni fa, siamo riusciti per la prima volta a addomesticare la vita.

Come tutti i successi fulminei, anche l'agricoltura ha delle complicazioni. Da un momento all'altro in tutto il mondo sono stati abbattuti o bruciati tratti di foresta vergine e giungle, e molte masse d'acqua sono state deprivate della vita, con l'obiettivo di fornire maggiori quantità di cibo agli esseri umani. Per assicurarci il nutrimento siamo riusciti a cambiare tutto con sorprendente rapidità. Spesso dimentichiamo che è necessario cooperare con la stagionalità del luogo per garantire i parametri di acqua e luce ottimali. Anche il più piccolo sconvolgimento può velocemente portare al disastro.

L'interazione tra clima e agricoltura è particolarmente evidente nelle rovine e nei monumenti riportati alla luce nelle più disparate aree del mondo. Pensiamo alla città sacra di Caral-Supe, patrimonio mondiale dell'UNESCO, situata in Perù, circa 160 chilometri a nord di Lima. Il sito, risalente a cinquemila anni fa, contiene i resti di un complesso urbano ritenuto l'antica culla delle civiltà d'America. Spiccano sei grandi piramidi,

costruite come difesa dai terremoti. Dopo aver più o meno assolto la loro funzione, oggi vanno lentamente sgretolandosi nel deserto da cui sorsero migliaia di anni fa.

Questa decadenza fa sembrare il sito ancor più desolato, come se gli antichi abitanti fossero fuggiti di colpo. Si ritiene che, come molti altri siti archeologici del mondo, la città fu abbandonata all'improvviso a causa di un cambiamento climatico e della conseguente riduzione delle scorte di cibo. Dopotutto, quando il cibo scarseggia o i fiumi si prosciugano, non resta altro da fare. Partire o perire.

Il processo di inedia si innesca piuttosto rapidamente quando non riusciamo a soddisfare il fabbisogno quotidiano di energia. In tutto il mondo gli animali escogitano delle strategie atte a procurarsi il cibo di cui necessitano per sopravvivere. La più ovvia consiste nella migrazione. Ma spostarsi verso pascoli abbondanti che offrono un elevato apporto calorico è una strategia vincente solo se questi verdi pascoli poi si trovano.

Che gli esseri umani siano animali voraci è un fatto innegabile. È come se il nostro insaziabile appetito cercasse di riempire un ventre senza fondo scavato dalla fame dei nostri antenati. È la ragione per cui sono sopravvissuti i più golosi. Siamo una specie volubile e smemorata. Se c'è una cosa, però, che non siamo mai riusciti a perdonare né a dimenticare, quella è la fame. Anche quando abbiamo cercato di dimenticarla, ben presto è arrivata l'ennesima carestia a ricordarcela. Per questo andremmo scusati per la nostra avidità: è nel nostro DNA.

Poiché gli animali per sopravvivere hanno bisogno di mangiare piante e altri animali, dipendono dalla ciclicità del cibo disponibile. Che naturalmente, a sua volta, varia in rapporto alle condizioni meteorologiche e climatiche locali. Per essere certi di avere qualcosa da

mangiare nei periodi in cui il cibo è meno abbondante, non c'è altro modo che ricorrere alla seconda strategia di sopravvivenza: fare scorte.

Ogni organismo esistente sul pianeta ha una propria strategia per immagazzinare energia. La pianta di patate la conserva sotto forma di amido, prodotto mediante la fotosintesi delle foglie, nei tuberi che crescono sottoterra, non visti dagli animali affamati. Le api mellifere producono il miele e lo accantonano per poter avere qualcosa da mangiare durante l'inverno, in mancanza di fiori.

Per ridurre il dispendio energetico nei lunghi periodi di magra, appena subentra l'inedia iniziamo a limitare l'uso di energia. A questo scopo, come strategia di sopravvivenza, sia negli uomini che nelle donne il metabolismo rallenta, che è anche il motivo per il quale è così difficile perdere peso in maniera permanente. Il nostro corpo si modifica fino a diventare frugale, per cui più il cibo ingerito è percepito come scarso, più il nostro dispendio di energia rallenta per compensare. Questo spiega perché i primi chili siano più facili da perdere: a ogni etto eliminato, il nostro corpo richiede uno sforzo supplementare per continuare a perdere peso.

Come altri animali, anche gli esseri umani, ogni volta che possono disporne, hanno la capacità di immagazzinare il cibo in eccesso all'interno del proprio corpo sotto forma di grasso. È da lì che l'organismo trae alimento in mancanza di altro cibo. Le donne hanno in media il 40 per cento di grasso corporeo in più rispetto agli uomini di pari peso e altezza. Inoltre le donne tendono a conservare il grasso nella regione femoro-glutea (fianchi e natiche). La maggior parte degli uomini, per contro, ha una più alta percentuale di massa muscolare. Per quanto utile, questa muscolatura aggiuntiva richiede una maggiore quantità di energia semplicemente per stare in piedi. Per poter funzionare il corpo di un

uomo richiede più calorie rispetto a quello di una donna dello stesso peso. Il che può diventare un problema quando non c'è niente da mangiare.

Avendo meno massa muscolare e un tasso metabolico a riposo inferiore, per la loro struttura genetica le femmine sono capaci di risparmiare più energie rispetto ai maschi. Nei momenti di necessità, avere una scorta interna di calorie si rivela un'arma vincente. Questo è uno dei motivi per cui le donne, contrariamente agli uomini, sopravvivono nei periodi di magra.

Nel corso della storia gli agricoltori si sono resi conto che era importante produrre la maggior quantità di cibo possibile. Capire quanto si può produrre nella stagione di crescita spesso può essere una sfida. La Svezia, per esempio, ha lunghe giornate estive ma, nel complesso, una stagione di crescita breve. Può anche avere annate straordinariamente produttive, ma la perdita di qualche giornata di sole può rivelarsi disastrosa. Si arriva presto a una carestia.

Così avvenne nell'estate del 1771, in Svezia come in altre parti d'Europa. Vi furono ingenti perdite di raccolto dovute a condizioni meteorologiche anomale.[22] Le cose non migliorarono molto l'anno successivo né quello dopo ancora e la conseguente impennata nei prezzi dei generi alimentari esacerbò la crisi. La malnutrizione contribuì a far diffondere le malattie infettive e la dissenteria falciò ulteriormente la popolazione. Ma, come in tutti gli sfortunati periodi di carestia e pestilenza della storia umana, le donne si dimostrarono più longeve degli uomini.

La peculiarità della crisi abbattutasi alla fine del Settecento sulla Svezia sta nel fatto che in quel periodo il sistema di tracciamento era ormai completo e accurato. Venivano registrate le morti insieme ai relativi dati demografici.[23] Prima di allora l'aspettativa di vita in Svezia era di 35,2 anni per le donne e 32,3 per gli uomini. Nel corso della crisi calò fino a toccare i

18,8 anni per le donne e i 17,2 per gli uomini. In seguito, risalì a 39,9 anni per le donne e 37,6 per gli uomini. Grazie a questi dati sulle morti negli anni di carestia in Svezia, oggi sappiamo con certezza matematica che le donne avevano un vantaggio di sopravvivenza notevole.

Quando colpisce una crisi, le donne hanno le capacità biologiche e il vigore fisiologico per resistere. E non vale solo per le donne adulte. I ricercatori che studiarono i dati demografici della Svezia settecentesca scoprirono che anche tra i neonati la mortalità era inferiore nelle femmine. Si tratta dello stesso vantaggio competitivo che hanno le femmine già nella prima infanzia e che ho potuto sperimentare di prima mano nel periodo trascorso all'orfanotrofio Tarn Nam Jai e nel reparto di terapia intensiva neonatale.

Dopo questa panoramica sulle basi genetiche della persistenza e del vigore, vorrei quindi allargare il discorso per soffermarmi sulle basi genetiche della longevità, che forniscono alle femmine umane e a molte piante, come le patate, la tenacia necessaria per sopravvivere alle continue sfide della vita.

Come gli esseri umani, nei momenti di difficoltà le piante fanno affidamento sulle proprie formidabili capacità genetiche. In certi casi accumulano le fonti di nutrimento sotto forma di amido, in un processo che è la versione botanica del nostro meccanismo di accumulo del grasso.

Molto prima di noi, a mangiare le patate era la loro stessa pianta, perché le patate contengono l'energia creata dalla fotosintesi nella stagione della crescita. Una volta conclusa questa stagione, la pianta emersa in superficie avvizzisce. Ma la patata non funziona solo come dispositivo di accumulo delle calorie analogo al grasso. Tutta l'energia accumulata nella sua banca alimentare sotterranea potrà provvedere alla crescita di una nuova pianta identica alla precedente. Così il processo

ricomincia. Risparmiando una parte dell'energia prodotta in una stagione per impiegarla in un secondo momento, le piante di patate aumentano le loro possibilità di sopravvivenza.

Una cosa che le piante invece non sono in grado di fare facilmente è spostarsi. Poiché quasi tutte sono stazionarie, non hanno la possibilità, come le specie avicole, di migrare altrove. Per questo le piante hanno sviluppato una capacità straordinaria per affrontare i fattori di stress. A permettere loro di sopravvivere è la capacità di reagire di conseguenza, ritoccando lievemente il proprio sistema genetico per adattarsi ai cambiamenti che avvengono ogni giorno nel loro ambiente.

Ho osservato che sottoporre a stress una pianta di patate, limitando la disponibilità di acqua per esempio, può portarle a un aumento della produzione di carotene antiossidante. Mangiare cibi con una simile reattività genetica può avere un impatto positivo sulla nostra salute. Da qui derivano molti antiossidanti di origine vegetale, che ci permettono di consumare e trarre beneficio dalle risposte genetiche delle piante agli stress della vita.

Un anno, a metà luglio, tornai in una regione dell'Altiplano del Perù. Ero seduto sul sedile del passeggero di un fuoristrada che lentamente, sobbalzando, saliva a un'altezza di 4500 metri. Ero nel cuore delle Ande per studiare la risposta genetica e la capacità di sopravvivenza delle piante di patate che crescevano sul tetto del mondo.

Distava un paio d'ore di macchina dall'antica città di Cuzco, quindi avevo molto tempo per chiacchierare con il mio autista Alejandro, che mi faceva da guida nella regione agricola di questo territorio straordinario. Mentre ci inerpicavamo lungo il fianco della montagna su quella strada stretta e sinuosa, le carcasse di macchine appena visibili nella vallata sottostante mi ricordarono che c'era da stare attenti.

Nei paesi sviluppati la maggior parte dei supermercati offre al massimo cinque o sei varietà di patate. Ma fuori dal mondo globalizzato, che si affida alla monocultura per motivi di convenienza, vi sono altre cinquemila varietà note alla scienza, molte delle quali provenienti proprio dall'altopiano a cui eravamo diretti. Tutte le patate che siano mai state mangiate derivano storicamente da questa zona del Perù.

Con mio grande stupore scoprii che una certa varietà di patata, lì nota come *Mamá Jatha* ("madre della crescita"), prospera in condizioni estreme alle altitudini più elevate. Che cosa possono dirci questi dati sulla capacità umana di resistere alle situazioni e agli ambienti ostili? Se le patate possono generare una risposta genetica per sopravvivere in ambienti ostili, forse in futuro sarà possibile introdurre in noi stessi la capacità genetica di fare altrettanto.

Staccando una mano dal volante ed entrambi gli occhi dalla strada, Alejandro indicò il mio finestrino, pieno di entusiasmo: «Guarda, guarda laggiù. Lo vedi?».

Mi riparai gli occhi dal sole accecante, che a quell'altitudine emette il 30 per cento di radiazioni ultraviolette in più rispetto al livello del mare. Non riuscivo a non pensare a come quelle radiazioni aggiuntive influissero sul mio DNA. Quella mattina avevo dimenticato di mettere la crema solare prima di uscire, quindi le forti radiazioni ultraviolette a cui mi ero esposto durante il giorno dovevano aver praticato piccolissime lesioni nel DNA delle mie cellule cutanee e della retina. A quel punto avevamo superato i quattromila metri di altezza. Allungai lo sguardo, cercando di mettere a fuoco il punto indicato da Alejandro. Non vidi altro che un piccolo appezzamento di patate circondato da pochissimi alberi e arbusti. Si trattava di nuovi campi coltivati a un'altitudine e in un luogo, a dire di Alejandro, per la prima volta in assoluto.

Le patate non sono nuove da queste parti. Coltivate da almeno ottomila anni, fornirono le calorie necessarie a molti grandi imperi del mondo antico, compreso quello inca.

Le patate addomesticate (*Solanum tuberosum L.*) sono essenziali per la nostra sopravvivenza, oggi come in ogni altro periodo della storia.[24] Al momento sono considerate in tutto il mondo la più importante coltura alimentare non cerealicola. La patata appartiene alla grande famiglia delle solanacee, ed è una parente stretta della melanzana, del peperone e del pomodoro.

Diversamente da altre colture, per la coltivazione delle patate non occorrono i classici semi. Ovunque, per piantare le patate si ricorre ad altre patate, le "patate da seme", che provengono dal raccolto dell'anno precedente. Per avere patate, basta piantare patate.

In questo modo una pianta di patata avrà sempre lo stesso DNA della pianta madre, oltre che un gusto e un aspetto simili. Eppure non saranno mai identiche, perché le piante di patate rispondono alle sfide del luogo in cui crescono. Una pianta che cresce ad altitudini elevate, per esempio, potrà avere foglie più piccole e più folte.

Un altro modo in cui le piante di patate che crescono a queste altezze rispondono alle sfide poste alla loro sopravvivenza è la produzione di ulteriori componenti fitochimici che agiscono da schermo solare. Disponendo di antiossidanti aggiuntivi, riescono così a proteggersi dalle più intense radiazioni ultraviolette.

«Non è *solo* un campo di patate... È straordinario. Non ho mai visto delle patate che crescono a quest'altitudine. È la prima volta», mi disse Alejandro, quasi mi leggesse nel pensiero. Poi aggiunse che il microclima di quella zona stava cambiando e le temperature più alte consentivano agli agricoltori di piantare le patate ad altitudini superiori. Benché i

cambiamenti climatici consentano ad alcuni agricoltori di disporre di nuove terre, non è chiaro se con l'aumentare delle temperature l'area diventerà più asciutta o più umida, e quindi se qui in futuro l'agricoltura sarà sostenibile. Alejandro mi spiegò che alcuni agricoltori avevano dovuto spostare più in basso le loro aziende perché i terreni più elevati stavano diventando troppo asciutti da coltivare.

Alejandro uscì di strada e parcheggiò in un campo vuoto perché parlassi con i coltivatori di patate. A quell'altezza, mi mancava il fiato già solo a entrare e uscire dalla jeep. Alejandro, pieno di energia, raggiunse di corsa i coltivatori e traducendo in spagnolo cominciò a tempestarli di domande che io avevo preventivamente preparato. Mi lanciò un urlo: «*Oye*, Sharon!».

Alejandro era solo a una trentina di metri da me ma, in preda alle fitte del mal di montagna, facevo davvero fatica a raggiungerlo. Ero fiaccato dalla triplice morsa di flatulenza, mal di testa martellante e respiro affannoso. Ogni passo mi costava un immenso sforzo.

Accortosi che soffrivo, Alejandro agitò forte le braccia per sollecitarmi a proseguire. Nei pugni stringeva due tuberi colorati appena estratti dalla terra. «Guarda, le abbiamo trovate. Patate *puma maki*!» Funzionò. Spostando l'attenzione sulle patate di montagna, piano piano mi avvicinai al campo in cui si trovava Alejandro.

Puma maki significa "zampe di puma", ed effettivamente questo tipo di patata ricorda le zampe di quel grande felino taciturno. Alejandro estrasse un coltellino e lo conficcò in un tubero crudo. Sotto la buccia viola scuro, l'interno era color crema, venato di curiose strisce violacee.

Prendendo in mano una *puma maki* viola, mi chiesi quanti cromosomi potesse avere. Le patate selvatiche e gli esseri umani sono entrambi

organismi diploidi, con due copie di ogni cromosoma nel nucleo delle proprie cellule.

Le patate addomesticate, al contrario, possono avere una ploidia (il numero di serie cromosomiche di una cellula) superiore, a seconda della varietà.[25] La maggior parte delle patate che troviamo sulle tavole europee e nordamericane sono tetraploidi, poiché contengono quattro copie di ogni cromosoma invece di due. Alcune sono addirittura esaploidi, cioè possono avere fino a sei copie di ogni cromosoma.

Non sappiamo ancora con certezza perché alcune piante come la patata, il grano e il tabacco abbiano duplicato i propri cromosomi, mentre altre no. Ne avranno tratto qualche vantaggio? Avere copie aggiuntive dello stesso cromosoma offre un più alto livello di diversità genetica e protegge la pianta da mutazioni deleterie. Nel mondo dei vertebrati esiste qualche esempio analogo di vantaggio legato a una maggiore facilità di accesso a informazioni genetiche utili alla sopravvivenza?

Certamente sì. La femmina XX. È proprio questo a dare alle femmine umane XX un vantaggio di sopravvivenza sui maschi in ogni fase della vita. In qualsiasi catastrofe, che si tratti di una carestia innescata da un'ideologia politica collettivista, di una pestilenza favorita da pessime condizioni di vita o di uno sconvolgimento ambientale che rende la vita pressoché impossibile, a sopravvivere sono più le donne.

Questo vantaggio delle donne è strettamente correlato alla loro capacità di ripercorrere la storia genetica dell'umanità per impiegare strumenti a cui i maschi non hanno accesso. Come le piante poliploidi, che possono attingere a una conoscenza genetica supplementare acquisita in milioni di anni di sopravvivenza, le donne affrontano meglio la vita. Credo che questo fenomeno sia anche alla base della superiorità genetica delle

femmine umane rispetto ai maschi, dal momento che le femmine sono diploidi per il cromosoma x e i maschi no.

Come ho già accennato, sappiamo anche che il 23 per cento dei geni del cosiddetto cromosoma x silenziato delle donne può sfuggire all'inattivazione ed essere invece attivo in ogni cellula. In questo modo le femmine hanno accesso a più versioni degli stessi geni tra cui poter scegliere. Ho definito "diversità genetica" la possibilità di accedere a queste diverse versioni e "cooperazione cellulare genetica" la capacità di impiegarle, che dà alle femmine umane un vantaggio genetico di sopravvivenza.

La mia visita incentivò la preparazione di uno strabiliante e inesauribile banchetto luculliano a base di patate. Qualche ora dopo il mio arrivo sull'Altiplano, ecco apparire un incredibile arcobaleno botanico di patate preparate dalla gente del posto e pronte per essere servite. A colpire non era soltanto la varietà dei colori, ma anche la gamma dei sapori, delle consistenze e delle sensazioni prodotte in bocca. Queste patate erano diverse da tutte quelle che avevo mangiato fino ad allora.

C'erano la *papa amarilla*, sorprendentemente granulosa, come se qualcuno ci avesse aggiunto un po' di sabbia, e la *papa negro*, con la buccia nera come il carbone e l'interno giallo, dal gusto dolciastro e la consistenza farinosa. Persi subito il conto di tutte quelle patate fresche di raccolta, ma ne assaggiai il più possibile.

Alejandro mi ricordò che, sebbene lì le patate abbondassero, la dieta di alcuni peruviani di campagna, soprattutto dei più giovani, era carente di proteine, perché in quella parte del paese le fonti proteiche di qualità erano molto costose.

Tornando a Cuzco ci fermammo in molte aziende agricole, a parlare con altri coltivatori. Scendendo, mentre il mio mal di montagna pian piano

svaniva, Alejandro indicò dei terreni in cui alcuni contadini avevano iniziato a piantare quinoa e granoturco insieme alle patate. «Queste altre colture non sopravvivono lassù», spiegò Alejandro. «Queste colture, queste piante, non sono abbastanza forti per affrontare le sollecitazioni dell'Altiplano. Non resistono al freddo e a un clima spesso molto secco. Mentre quelle *papas*, quelle patate straordinarie, sopravvivono meglio di qualsiasi altra specie quassù. Penso che, anche quando gli esseri umani scompariranno dalla faccia della terra, quelle *papas* saranno ancora lì, vive e vegete.»

Alejandro aveva ragione. Le patate sopravvivono dove altre piante falliscono, perché nei momenti di crisi possono attingere alla loro forza e alla loro storia genetica. Reagendo con resilienza a sfide ambientali come la scarsità di acqua e la troppa o poca luce solare, riescono a sopravvivere dove altre piante morirebbero. Le piante di patate possono anche alimentarsi tramite il sistema di accumulo nei tuberi, che permette loro di sopravvivere finché l'ambiente non diventa più adatto alla crescita.

Con i cambiamenti climatici che interessano l'Altiplano, e non solo, anche gli esseri umani, come tutti gli altri organismi, saranno costretti ad attingere alla propria forza e a continuare a adattarsi, se ci tengono alla loro esistenza come specie. Poter accedere e attingere a un maggior numero di informazioni genetiche in ogni cellula, oltre alla capacità di accumulare più energia nel proprio corpo, dà alle femmine genetiche umane il vigore aggiuntivo che le fa sopravvivere ai maschi. Reagire, adattarsi o morire: è questo il duro mantra che la nostra specie ha dovuto ripetersi fin dalla sua comparsa sul pianeta. E alcuni di noi hanno dimostrato di riuscire a sopravvivere meglio di altri.

Come medico e genetista ho passato molto tempo a pensare alle ricadute delle differenze genetiche tra maschi e femmine sul vigore necessario per

sopravvivere al decorso patologico delle malattie. Inoltre ho visto con i miei occhi gli effetti di queste differenze sul mio amico Simon Ibell.

Una società che ho fondato ormai più di dieci anni fa si stava espandendo e serviva una sede più spaziosa. La porta del mio nuovo ufficio era a due passi da quella di Simon, perciò ci vedevamo spesso. Quando Simon era ragazzo, il suo medico prevedeva che avrebbe superato il metro e ottanta di statura, invece non arrivò mai oltre un metro e mezzo. Ma a chi lo conosceva non importava della sua altezza; erano la sua forte personalità e il suo fascino contagioso a colpire le persone che gli erano più vicine.

Tempo dopo, Simon mi disse che all'inizio era stato il logo della nostra società, un'impronta digitale, a catturare la sua attenzione. «Sei una specie di detective genetico che cerca di acciuffare i geni cattivi», osservò una sera che eravamo rimasti entrambi a lavorare fino a tardi, ognuno ai suoi progetti. «Quante probabilità c'erano che mi capitassi tu come vicino... che, tra tutta la gente del mondo, accanto alla mia porta dovesse esserci proprio la tua?»

La mia società di biotecnologia, Recognyz Systems Technology, stava sviluppando un software e delle telecamere per il riconoscimento facciale, del tipo oggi in uso per sbloccare gli smartphone e per entrare in casa, con la finalità di accelerare le diagnosi di patologie genetiche rare. Stando agli ultimi dati della National Organization for Rare Disorders, un'organizzazione senza scopo di lucro nata per sensibilizzare sul tema delle malattie genetiche rare, siamo a conoscenza di oltre settemila di queste malattie, un numero che continua a crescere con il progredire degli studi. Benché le singole patologie non siano molto ricorrenti, andandole a sommare si scopre che più di 30 milioni di americani e, secondo le stime, 700 milioni di persone in tutto il mondo oggi sono

affette da una malattia rara. La mia società stava inoltre elaborando un'applicazione per dispositivi mobili da impiegare nelle strutture sanitarie per aiutare le famiglie e il personale medico coinvolti nel trattamento di queste patologie a ridurre il numero degli *anni* necessari per arrivare a una diagnosi adeguata.

«Allora, quante probabilità c'erano che aprissi un'agenzia di detective genetici a due passi da me?» disse Simon con un sorrisetto malizioso. «Presumo che alla fine scoprirai il mio segreto e io non saprò più dove nascondermi.» Per quella sua capacità di ironizzare sulla propria situazione, chiunque conoscesse Simon finiva per affezionarsi a lui.

Invece di nascondersi, Simon si dava molto da fare. Aveva dedicato anni a sensibilizzare la gente sulla sindrome di Hunter, anche nota come mucopolisaccaridosi di tipo II (MPSII), e a raccogliere fondi tramite la sua fondazione iBellieve per trovare una cura.

La sindrome di Hunter colpisce solo una persona su 3,5 milioni, quindi non si può dire che sia comune. Perciò la sfida di Simon, e di tutti coloro che sostengono le persone con malattie rare, era capire come motivare la gente a dare un contributo per trovare un trattamento o una cura per una patologia che colpisce pochi. Eppure Simon, sempre appassionato alla sua causa, diceva: «Devi solo portarli a credere per un attimo che il cambiamento è possibile... È in quel momento che accade il miracolo».

Di miracoli Simon se ne intendeva. Quando gli era stata diagnosticata la sindrome di Hunter, da bambino, gli avevano dato al massimo qualche anno di vita. Simon non solo sopravanzò ogni nuova previsione sulle sue aspettative di vita, ma visse più a lungo di alcuni dei medici che avevano emesso quella prognosi.

Dai miei studi sulle malattie rare sapevo che la sindrome di Hunter è una patologia genetica legata all'X. Perciò, come abbiamo visto, colpisce

per lo più i maschi, sprovvisti di un X di riserva. Senza una ruota di scorta nel cofano, non arrivi da nessuna parte se ti si buca la gomma.

Un gene costitutivo chiamato IDS, collocato sul cromosoma X, in Simon non funzionava bene; di conseguenza neanche l'enzima per cui questo gene normalmente codifica, chiamato iduronato-2-solfatasi, avrebbe funzionato a dovere. Immaginate di voler montare un mobile Ikea e vi mancano le tre pagine cruciali del suo apparentemente semplice manuale di istruzioni.

Se non c'è abbastanza iduronato-2-solfatasi in ogni cellula, si incorre subito in un problema di smaltimento e riciclaggio dei rifiuti. Perché? Perché quest'enzima interviene nella scomposizione e nella rimozione dei prodotti di scarto all'interno della cellula.

Se l'enzima non funziona bene o se non se ne possiede abbastanza, ben presto le cellule saranno oberate di prodotti di scarto e gli organi inizieranno a espandersi. Nei bambini con la sindrome di Hunter è possibile che il cuore, il fegato e la milza si allarghino, facendo pressione sul loro corpicino e causando un dolore atroce costante. Non c'è abbastanza spazio per far espandere quegli organi.[26]

È molto probabile che Simon abbia ereditato il gene IDS malfunzionante da sua madre, essendo quest'ultimo situato sul cromosoma X. Perché Simon era affetto dalla sindrome di Hunter e sua madre no? La risposta ha a che fare con la cooperazione cellulare: se sua madre Marie oggi è viva e in buona salute, è grazie alla cooperazione delle sue cellule.

Come sappiamo, le femmine dispongono di due cromosomi X, un fatto che si rivela di grande utilità qualora uno di loro abbia un gene mutato. Oltre ad avere la copia di scorta dei geni sfuggiti all'inattivazione dell'X, la cellula della donna può fornire l'aiuto genetico necessario per tenere viva una "cellula sorella" malata che altrimenti morirebbe. Le cellule maschili

come quelle di Simon non hanno questa possibilità. Quelle di Marie che utilizzano un X incapace di produrre iduronato-2-solfatasi sono tenute in vita dalle cellule che usano l'altro X che ne è capace. Cooperando insieme le cellule di Marie possono vivere più a lungo di quelle di Simon, anche se entrambi hanno ereditato la stessa mutazione sull'X.

Quando l'ho conosciuto, Simon aveva già iniziato le infusioni di idursulfasi, all'epoca uno dei farmaci più costosi del mondo – in un anno viene a costare intorno ai trecentomila dollari.[27] Peraltro non è perfetto. Sostanzialmente è lo stesso enzima che il gene IDS di Simon non è in grado di produrre da solo, in assenza di istruzioni corrette. Il problema è che l'idursulfasi non riesce ad arrivare in ogni cellula del corpo.

Marie non aveva la sindrome di Hunter, né aveva bisogno di assumere idursulfasi, perché le sue cellule riuscivano a produrre una quantità sufficiente di enzima, che poi condividevano con le cellule che ne erano sprovviste. Questo processo viene impropriamente definito "ridondanza genica". Grazie alla condivisione degli enzimi tra le loro cellule, le donne riescono a tenere in vita alcune cellule che altrimenti morirebbero. Una cellula secerne l'enzima e quella che ne è carente lo assorbe attraverso un processo noto come endocitosi mediata da mannosio-6-fosfato. Questo tipo di cooperazione cellulare salva dalla morte alcune cellule che hanno versioni utili di altri geni sul cromosoma X.

Ebbene, la cooperazione tra cellule che impiegano cromosomi X diversi è una delle principali ragioni alla base della superiorità genetica femminile. Immaginate due cellule vicine, che usano ognuna un diverso cromosoma X e sono in grado di condividere tra loro i prodotti cellulari. L'altro cromosoma X di Marie produce l'enzima da una copia funzionante del gene e lo condivide con le cellule che non lo hanno.

Perciò le donne sono geneticamente superiori fin dall'inizio: hanno una copia di riserva dell'x *e* riescono a far cooperare tra loro le cellule che mettono in condivisione il proprio sapere genetico per contrastare eventuali deficit genetici. Queste capacità possono fare la differenza tra la vita e la morte.

Per persone come Simon è fondamentale assumere il farmaco il prima possibile, perché può ritardare alcuni sintomi delle forme più lievi della sindrome di Hunter. Purtroppo però non può evitare né invertire il processo di allargamento del cuore caratteristico di questa sindrome e, per alcuni, anche il deterioramento neurologico.

La grande profondità d'animo di Simon si cristallizzò nella mia mente quando lo incontrai dopo un suo colloquio con la famiglia di un neonato di diciotto mesi a cui era appena stata diagnosticata la sindrome di Hunter. Simon bussò alla porta del mio ufficio ed entrò, trafelato ed euforico. La sindrome di Hunter causa una difficoltà respiratoria dovuta all'ostruzione delle vie respiratorie, che certi giorni gli dava problemi. Riprendendo fiato, Simon mi disse che presto il bambino avrebbe iniziato ad assumere l'idursulfasi e forse questo avrebbe fatto una grande differenza, tenendolo in vita abbastanza a lungo perché potesse seguire, in futuro, una nuova terapia rivoluzionaria che avrebbe funzionato ancora meglio. Mentre mi raccontava la storia di quel bambino, in Simon non ho scorto neanche una punta di rimpianto per non aver potuto assumere lui stesso l'idursulfasi da bambino.

La vita di Simon mostra come poter disporre di più di un cromosoma x spesso permette di sopravvivere. Per quanto si sforzino di superare le sfide della vita, i maschi partono sempre da una posizione di svantaggio genetico.

L'ultima volta che ho visto Simon, l'ho trovato ottimista come sempre. Mi ha aggiornato su tutto quello che gli era successo, compresa una nuova relazione di cui era molto entusiasta. È morto nel sonno il 26 maggio 2017, a soli trentanove anni. Sua madre Marie è ancora viva.

Si può osservare una superiorità genetica dello stesso tipo negli uccelli, che vale la pena menzionare perché impiegano un sistema di determinazione cromosomica del sesso simile agli esseri umani, ma a parti invertite. Gli uccelli maschi, infatti, sono paragonabili alle femmine dei mammiferi, in quanto possono utilizzare parallelamente due cromosomi X, che negli uccelli sono chiamati cromosomi Z. L'equivalente del cromosoma Y, posseduto dalle femmine degli uccelli, è chiamato cromosoma W.

Negli uccelli (i discendenti moderni dei dinosauri), tendenzialmente i maschi sono il sesso genetico più forte e non hanno malattie equivalenti a quelle legate all'X dei maschi umani. Le femmine degli uccelli, d'altro canto, sono come i maschi umani, più colpiti dalle patologie legate all'X, che negli uccelli sono legate allo Z. Gli uccelli maschi tendono a vivere più a lungo, e lo stesso vale per lucertole e anfibi: il sesso genetico più forte è quello che eredita l'equivalente dei due cromosomi X dei mammiferi.

Ho appreso della longevità degli uccelli maschi un po' per caso, dopo aver fatto la conoscenza dello chef Yoshihiro Murata. Nel corso delle mie ricerche in Giappone ebbi la fortuna di gustare un pasto tradizionale *kaiseki* al ristorante dello chef Murata di Tokyo. La cucina *kaiseki* è particolare perché si basa su prodotti stagionali secondo il principio giapponese del *washoku* (曾志正), il rispetto della natura, a cui l'UNESCO ha conferito il titolo di patrimonio culturale immateriale.

Il cibo era squisito. Visti i suoi quattro ristoranti e le sue sette stelle Michelin è facile capire perché le delizie dello chef Murata godano di una tale fama. Il pasto consisteva in un flusso apparentemente inesauribile di portate, de facto quattordici in tutto. Il giorno dopo, davanti a un tè, io e lo chef Murata parlammo del suo ultimo progetto, una collana di libri sulla cucina giapponese. Quando gli chiesi quanti volumi pensava di includere nella serie, lui mi sorrise e rispose con il suo tipico umorismo pacato: «Molti».

Mi mostrò quello che sarebbe diventato il volume introduttivo, insieme ad alcune foto che pensava di accludere ai successivi. Gli chiesi quali altre specialità avrei dovuto assaggiare mentre ero in Giappone e lui mi disse di provare il pesce *ayu*, che mi indicò in foto. L'avevo già mangiato, ma in quegli *ayu* c'era qualcosa che catturò la mia attenzione. Entrambi i pesci della foto avevano due segni perpendicolari molto netti al centro del corpo.

Lo chef Murata notò la mia sorpresa per quei segni caratteristici e mi spiegò: «È stato il becco dell'uccello... quello che cattura il pesce». E mi illustrò a gesti l'intero processo.

I pesci non venivano catturati con una rete o allevati in un impianto. Questa particolare specie, l'*ayu*, rientrava in una tradizione centenaria oggi praticamente scomparsa. Di primo acchito pensai che avesse inventato quella storia per prendermi in giro, ma dal suo sguardo severo capii che era serio. Dovevo indagare meglio.

La settimana successiva andai a vedere gli uccelli che catturano gli *ayu*. Nella barca del pescatore Shinzo Yamazaki un bellissimo cormorano dagli occhi smeraldini, il corpo nero, le guance bianche e una chiazza color senape sotto il becco mi fissò con uno sguardo sospettoso. Yamazaki mi disse: «Non preoccuparti, questi uccelli non mangiano le persone».

Mentre prendevamo il largo, Yamazaki mise una corda intorno al petto del suo uccello per prepararlo. Indicando l'anello di metallo intorno al collo dell'animale, mi spiegò che serviva a impedirgli di inghiottire l'*ayu*. Spinse in acqua l'uccello, che qualche minuto dopo tornò con il collo rigonfio.

Yamazaki gli aprì delicatamente la bocca e premette sulla sporgenza, da cui vennero fuori tre pesciolini. Provai una certa pena per aver lasciato a bocca asciutta il cormorano. Quasi mi avesse letto nel pensiero, Yamazaki prese da una scatola un po' di anguilla in polvere e la diede all'uccello come ricompensa.

Si ritiene che l'uso dei cormorani per la cattura di questi pesci sia giunta in Giappone dalla Cina nel VII secolo o forse ancora prima. Yamazaki ha sei uccelli e ne vorrebbe ancora altri, ma sua moglie è contraria perché sostiene che quelli che hanno occupino già troppo spazio in casa. Lui mi racconta che preferisce i cormorani maschi, anche se costano di più, perché ha l'impressione che siano più sani e più longevi: infatti, è dimostrato che in media gli uccelli maschi vivono più a lungo. A questo punto non dovrebbe sorprenderci. Dopotutto, come le femmine degli esseri umani, i cormorani maschi possono disporre dell'equivalente di due cromosomi X. Non sono solo le compagnie assicurative a essere informate sulla differenza nell'aspettativa di vita dei due sessi e a trarne profitto. Con tutto il lavoro e il denaro che occorrono per ammaestrare questi uccelli per la pesca, non sorprende che averne uno più longevo alla fine ripaghi della spesa.

Se provassimo a concentrare tutte le prove più ardue in un'unica disciplina sportiva, questa rientrerebbe senz'altro nell'oscuro territorio delle gare di ultraendurance. Un territorio in cui Courtney Dauwalter è per certi versi una ribelle. Dauwalter vinse la Moab 240, una corsa

podistica di 383 chilometri, registrando un tempo di 2 giorni, 9 ore e 59 minuti.[28] Il percorso è un grande anello che si snoda all'interno del Canyon National Park, nello Utah. Dauwalter si dimostrò notevolmente più veloce degli uomini con cui gareggiava, superando Sean Nakamura, che si piazzò secondo, con uno stacco di oltre dieci ore. Fino a qualche anno fa nessuno avrebbe ritenuto possibile un risultato simile.

Ma Dauwalter non è la sola ad aver aperto un nuovo orizzonte con il suo record: oggi molte donne iniziano a gareggiare nell'ultradistanza. Nelle gare, specie quelle che richiedono una resistenza e un vigore prolungati più che brevi scatti di potenza muscolare, si assiste a uno sviluppo interessante. Ci sono donne che partecipano, e vincono.

Dauwalter vive secondo le proprie regole. Mangia M&M's, marshmallows, gelatine e hamburger, non certo il regime alimentare che ci aspetteremmo da un'atleta che può vantare prestazioni come le sue. Rifiuta gli allenamenti tradizionali e continua a decidere in autonomia la lunghezza e la distanza dei suoi percorsi. Non sempre pianifica le sue corse: «Certe volte quando esco di casa non so neanche se starò fuori tre quarti d'ora o quattro ore. Mi limito ad ascoltare e a seguire il mio corpo, di cui sento di saper leggere bene i segnali».[29]

Una cosa è certa: Dauwalter ama correre. Qualcuno la riterrà estrema: in una corsa di 160 chilometri nota come Run, Rabbit, Run, ha perso temporaneamente la vista per gli ultimi venti minuti. Eppure è riuscita ad arrivare alla fine.

La Montane Spine Race è un'altra tremenda corsa podistica di ultraendurance. A una maratona senza sosta di 430 chilometri si aggiunge un terreno collinare con un totale di 13 000 metri in salita (tenete conto che il monte Everest è alto 8800 metri).[30] Come se non bastasse, questa gara si svolge in pieno inverno, con due terzi del tracciato totalmente al

buio. I partecipanti devono portarsi dietro attrezzature e provviste, e non c'è nessun team di supporto che li aiuti lungo il percorso. Dormendo solo tre ore nell'intero arco della gara, Jasmin Paris ha vinto la Montane Spine Race in 83 ore, 12 minuti e 23 secondi. Non solo Paris è stata la prima donna a vincere questa gara, ma ha battuto il precedente record stabilito da Eoin Keith di ben dodici ore, ed è anche riuscita a trovare il tempo per allattare sua figlia di quattordici mesi in quattro dei cinque check-point che l'hanno condotta al traguardo.

In generale gli uomini hanno un cuore più grande, una maggiore massa magra e una capacità più elevata di far arrivare l'ossigeno nella parte del corpo che ne ha bisogno. Ma è un vantaggio che può costar loro caro. Basta chiederlo a Rebecca Rusch, sette volte campionessa mondiale di mountain bike, che gareggia con gli uomini da più di venticinque anni. «Tutti questi uomini partono come una furia e io dopo qualche ora li raggiungo», ha affermato Rusch. «Mi chiedono sempre perché sono così lenta all'inizio, e io rispondo: perché voi siete così lenti alla fine?»[31]

Sembra che più uno sport è arduo, più il vigore genetico delle donne le fa schizzare avanti ai loro sfidanti maschi. Ne è un esempio l'atleta e studentessa di medicina tedesca Fiona Kolbinger, che recentemente ha battuto più di duecento uomini all'interno di un gruppo di 256 ciclisti, vincendo la Transcontinental Race. Questa estenuante gara di ultradistanza lunga oltre quattromila chilometri copre tutta la larghezza dell'Europa e prevede il passaggio da un valico asfaltato che attraversa le Alpi francesi a 2645 metri di altezza, in condizioni meteorologiche imprevedibili. Kolbinger ha battuto il secondo posto, Ben Davies, con un ampio stacco di sette ore, tagliando il traguardo dopo soli 10 giorni, 2 ore e 48 minuti. In seguito, ha dichiarato: «Quando mi sono iscritta alla gara,

pensavo di poter ambire al podio femminile, ma non avrei mai immaginato di poter vincere la corsa».[32]

Si è sempre dato per scontato che gli uomini fossero il sesso forte, ma allora, guardando i numeri, perché le bambine dell'unità di terapia intensiva neonatale sono chiaramente più forti dei bambini, e perché alle carestie sopravvivono più donne che uomini? Pur tenendo conto delle diversità ambientali e comportamentali, la mortalità è sempre più alta nei maschi.

A fare la differenza nelle femmine è una solida diversità genetica, garantita dall'utilizzo di due cromosomi X e dalla cooperazione cellulare. Questa diversità cromosomica e questo vigore in più conferiscono a ogni femmina genetica un vantaggio di sopravvivenza.

Avere due cromosomi X consente alle donne di resistere, superare gli ostacoli e crescere mediamente meglio degli uomini, a prescindere dal luogo e dalle circostanze di nascita. Se possiamo imparare qualcosa dal passato, è che, al sopraggiungere di una nuova sfida, il prezzo da pagare per gli uomini e per le donne non sarà mai lo stesso.

Nell'ultramaratona della vita, c'è chiaramente un sesso dominante.

[1*] All'epoca a Londra c'era chi arrivava a sessant'anni e oltre, ma per l'individuo medio le possibilità erano esigue, dato l'alto tasso di mortalità infantile.

[2*] Conoscere e riconoscere le differenze nella longevità dei due sessi garantisce un buon ritorno alle compagnie assicurative, specialmente quando il premio è definito in base alla probabilità di morte. È questo il caso delle compagnie assicurative operanti al di fuori dell'Unione Europea. La

discriminazione sessuale per definire il premio delle assicurazioni sulla vita a oggi è illegale soltanto nell'UE.

[1] T. Adair, R. Kippen, M. Naghavi, A.D. Lopez, *The Setting of the Rising Sun? A Recent Comparative History of Life Expectancy Trends in Japan and Australia*, "PLOS One", 14(2019), n. 3, p. E0214578; GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators, *Global, Regional, and National Life Expectancy, All-Cause Mortality, and Cause-Specific Mortality for 249 Causes of Death, 1980-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study*, "The Lancet", 388(2016), n. 10053, pp. 1459-1544. Per un approfondimento sui paesi con individui longevi, compreso il Giappone, vedi M. Pitofsky, *What Countries Have the Longest Life Expectancies*, "USA Today", 27 luglio 2018, disponibile all'indirizzo [bit.ly/3nGDM55].

[2] Per ulteriori dati e informazioni, vedi l'Afghanistan Mortality Survey 2010 sul sito web della United States Agency for International Development, disponibile all'indirizzo [bit.ly/3bBa8vq].

[3] Per approfondire l'argomento, vedi J.P. Griffin, *Changing Life Expectancy Throughout History*, "Journal of the Royal Society of Medicine", 101(2008), n. 12, p. 577.

[4] B. Benjamin, R.D. Clarke, R.E. Beard, W. Brass, *A Discussion on Demography*, "Proceedings of the Royal Society of London Series b: Biological Sciences", 159(1963), n. 74, pp. 38-65.

[5] J. Kelly, *The Great Mortality: An Intimate History of the Black Death, the Most Devastating Plague of All Time*, Harper, New York 2005; S.J. Greenberg, *The "Dreadful Visitation": Public Health and Public Awareness in Seventeenth-Century London*, "Bulletin of the Medical Library Association", 85(1997), n. 4, pp. 391-401; D. Raoult, N. Mouffok, I. Bitam, R. Piarroux, M. Drancourt, *Plague: History and Contemporary Analysis*, "Journal of Infection", 66(2013), n. 1, pp. 18-26. Per altre informazioni sulla mortalità della peste bubbonica a Londra dal Trecento al Seicento vedi G. Twigg, "Plague in London: Spatial and Temporal Aspects of Mortality", in *Epidemic Disease in London*, a cura di J.A.I. Champion, Centre for Metropolitan History Working Papers Series, 1(1993), pp. 1-17, [bit.ly/3i7jsse].

[6] Per un approfondimento sull'importante ruolo delle ricercatrici nella storia di Londra, vedi R. Munkhoff, *Searchers of the Dead: Authority, Marginality, and the Interpretation of plague in England, 1574-1665*, "Gender & History", 11(1999), n. 1, pp. 1-29.

[7] A. Morabia, *Epidemiology's 350th Anniversary: 1662-2012*, "Epidemiology", 24(2013), n. 2, pp. 179-183; W. Slauter W, *Write Up Your Dead*, "Medical History", 17(2011), n. 1, pp. 1-15.

[8] D.R. Bellhouse, *A New Look at Halley's Life Table*, "Journal of the Royal Statistical Society Series A", 174(2011), n. 3, pp. 823-832; E. Halley, *An Estimate of the Degrees of the Mortality of Mankind, Drawn from Curious Tables of the Births and Funerals at the City of Breslaw; with an Attempt to Ascertain the Price of Annuities upon Lives*, "Philosophical Transactions of the Royal Society of London", 17(1693), pp. 596-610; M.V. Fox, *Scheduling the Heavens: The Story of Edmond Halley*, Morgan Reynolds, Greensboro 2007; J. Gribbin, M. Gribbin, *Out of the Shadow of a Giant: Hooke, Halley, and the Birth of Science*, Yale University Press, New Haven 2017.

[9] A. Hald, *A History of Probability and Statistics and Their Applications Before 1750*, John Wiley and Sons, Hoboken 2003.

[10] P. Sprent, N.C. Smeeton, *Applied Nonparametric Statistical Methods*, CRC Press, Boca Raton 2007.

[11] Esiste molta letteratura sulla longevità femminile. Se volete approfondire il tema, questi articoli offrono un buon punto di partenza: G.A.B. Marais, J.M. Gaillard, C. Vieira, I. Plotton, D. Sanlaville, F. Gueyffier, J.-F. Lemaître, *Sex Gap in Aging and Longevity: Can Sex Chromosomes Play a Role?*, "Biology of Sex Differences", 9(2018), n. 1, p. 33; I. Pipoly, V. Bokony, M. Kirkpatrick, P.F. Donald, T. Szekely, A. Liker, *The Genetic Sex-Determination System Predicts Adult Sex Ratios in Tetrapods*, "Nature", 527(2015), n. 7576, pp. 91-94; S.N. Austad, K.E. Fischer, *Sex Differences in Lifespan*, "Cell Metabolism", (2016), n. 6, pp. 1022-1033.

[12] Non vi è ancora un accordo su quale sia esattamente l'isola dove fu abbandonata Marguerite. Molto probabilmente si tratta di Belle Isle, anche se c'è chi ha ipotizzato altri luoghi. Per un romanzo storico liberamente basato sulla storia di Marguerite, leggete E. Boyer, *Marguerite de la Roque: A Story of Survival*, Veritie Press, Novelty 1975.

[13] Si è scritto molto sulla spedizione Donner e sul suo tragico epilogo. Per alcuni resoconti, vedi D.L. Hardesty, *The Archaeology of the Donner Party*, University of Nevada Press, Reno 2005; D.K. Grayson, *Differential Mortality and the Donner Party Disaster*, "Evolutionary Anthropology", 2(1993), pp. 151-159.

[14] Le stime sulle aspettative di vita sono consultabili in F. Meslé, J. Vallin, *Mortality and Causes of Death in 20th-Century Ukraine*, Springer Science and Business Media, New York 2012. Lo studio di Meslé e Vallin è basato su solidi dati storici e statistici, considerati i più affidabili in riferimento a quel periodo. Per ulteriori informazioni, vedi V. Zarulli, J.A. Barthold Jones, A. Oksuzyan, R. Lindahl-Jacobsen, K. Christensen, J.W. Vaupel, *Women Live Longer than Men Even during Severe Famines and Epidemics*, "Proceedings of the National Academy of Sciences USA", 115(2018), n. 4, pp. E832-E840.

[15] Per ulteriori informazioni su alcune differenze fisiche tra femmine e maschi genetici, vedi E. Casey, J. Press, M. Rho, *Sex Differences in Sports Medicine*, Springer Publishing, New York 2016.

[16] R. Lindahl-Jacobsen, H.A. Hanson, A. Oksuzyan, G.P. Mineau, K. Christensen, K.R. Smith, *The Male-Female Health-Survival Paradox and Sex Differences in Cohort Life Expectancy in Utah, Denmark, and Sweden 1850-1910*, "Annals of Epidemiology", 23(2013), n. 4, pp. 161-166.

[17] Per il dettaglio delle cause di morte sul lavoro negli Stati Uniti, vedi J.E. Clougherty, K. Souza, M.R. Cullen, *Work and Its Role in Shaping the Social Gradient in Health*, "Annals of the New York Academy of Sciences", 1186(2010), pp. 102-124; Bureau of Labor Statistics, *Census of Fatal Occupational Injuries Summary*, 2017, disponibile all'indirizzo [bit.ly/3so0vpQ].

[18] S.N. Austad, K.E. Fischer, *Sex Differences in Lifespan*, "Cell Metabolism", 23(2016), n. 6, pp. 1022-1033; M. Luy, *Causes of Male Excess Mortality: Insights from Cloistered Populations*, "Population and Development Review", 29(2003), n. 4, pp. 647-676.

[19] T. Tukiainen, A.C. Villani, A. Yen, M.A. Rivas, J.L. Marshall, R. Satija, M. Aguirre, L. Gauthier, M. Fleharty, A. Kirby, B.B. Cummings, S.E. Castel, K.J. Karczewski, F. Aguet, A. Byrnes, GTEx Consortium, Laboratory, Data Analysis and Coordinating Center (LDACC) – Analysis Working Group, Statistical Methods groups – Analysis Working Group, Enhancing GTEx (eGTEx) groups, NIH Common Fund, NIH/NCI, NIH/NHGRI, NIH/NIMH, NIH/NIDA, Biospecimen Collection Source Site – NDRI, Biospecimen Collection Source Site – RPCI, Biospecimen Core Resource – VARI, Brain Bank Repository – University of Miami Brain Endowment Bank, Leidos Biomedical – Project Management, ELSI Study, Genome Browser Data Integration & Visualization – EBI, Genome Browser Data Integration and Visualization – UCSC Genomics Institute, University of California Santa Cruz, T. Lappalainen, A. Regev, K.G. Ardlie, N. Hacohen, D.G. MacArthur, *Landscape of X Chromosome Inactivation Across Human Tissues*, "Nature", 550(2017), n. 7675, pp. 244-248; D.M. Snell, J.M.A. Turner, *Sex Chromosome Effects on Male-Female Differences in Mammals*, "Current Biology", 28(2018), n. 22, pp. R1313-R1324; A. Raznahan, N.N. Parikshak, V. Chandran, J.D. Blumenthal, L.S. Clasen, A.F. Alexander-Bloch, A.R. Zinn, D. Wangsa, J. Wise, D.G.M. Murphy, P.F. Bolton, T. Ried, J. Ross, J.N. Giedd, D.H. Geschwind, *Sex-Chromosome Dosage Effects on Gene Expression in Humans*, "Proceedings of the National Academy of Sciences USA", 115(2018), n. 28, pp. 7398-7403; B.P. Balaton, T. Dixon-McDougall, S.B. Peeters, C.J. Brown, *The eXceptional Nature of the X Chromosome*, "Human Molecular Genetics", 27(2018), n. R2, pp. R242-R249.

[20] M. Mazoyer, L. Roudart, *A History of World Agriculture: From the Neolithic Age to the Current Crisis*, Monthly Review Press, New York, 2006.

[21] L. Atwell, K. Kovarovic, J.R. Kendal, *Fire in the Plio-Pleistocene: The Functions of Hominin Fire Use, and the Mechanistic, Developmental and Evolutionary Consequences*, "Journal of Anthropological Science", 93(2015), pp. 1-20; J.A. Gowlett, *The Discovery of Fire by Humans: A Long and Convoluted Process*, "Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences", 371(2016), p. 1696.

[22] M. Dribe, M. Olsson, P. Svensson, *Famines in the Nordic Countries, AD 536-1875*, "Lund Papers in Economic History", 138(2015), pp. 1-41; V. Zarulli, J.A. Barthold Jones, A. Oksuzyan, R. Lindahl-Jacobsen, K. Christensen, J.W. Vaupel, *Women Live Longer than Men Even during Severe Famines and Epidemics*, "Proceedings of the National Academy of Sciences USA", 115(2018), n. 4, pp. E832-E840.

[23] I dati provengono da V. Zarulli, *Biology Makes Women and Girls Survivors*, 15 luglio 2018, disponibile all'indirizzo [bit.ly/3bGE1Lb], e dall'articolo di cui Virginia Zarulli è coautrice, pubblicato su "PNAS": V. Zarulli, J.A. Barthold Jones, A. Oksuzyan, R. Lindahl-Jacobsen, K. Christensen, J.W. Vaupel, *Women Live Longer than Men Even during Severe Famines and Epidemics*, "Proceedings of the National Academy of Sciences USA", 115(2018), n. 4, pp. E832-E840.

[24] A.F. Smith, *Potato: A Global History*, Reaktion Books, London 2011; R. Machida-Hirano, *Diversity of Potato Genetic Resources*, "Breeding Science", 65(2015), n. 1, pp. 26-40; M.E. Camire, S. Kubow, D.J. Donnelly, *Potatoes and Human Health*, "Critical Reviews in Food Science and Nutrition", 49(2009), n. 10, pp. 823-840.

[25] L. Comai, *The Advantages and Disadvantages of Being Polyploid*, "Nature Reviews Genetics", (2005), n. 11, pp. 836-846; T.-U. Hassan Dar, R.-U. Rehman, *Polyploidy: Recent Trends and Future Perspectives*, Springer, New York 2017.

[26] J. Muenzer, S.A. Jones, A. Tylki-Szyma-ska, P. Harmatz, N.J. Mendelsohn, N. Guffon, R. Giugliani, B.K. Burton, M. Scarpa, M. Beck, Y. Jangelind, E. Hernberg-Stahl, M.P. Larsen, T. Pulles, D.A.H. Whiteman, *Ten Years of the Hunter Outcome Survey (HOS): Insights, Achievements, and Lessons Learned from a Global Patient Registry*, "Orphanet Journal of Rare Diseases", 12(2017), n. 1, p. 82.

[27] D.A. Whiteman, A. Kimura, *Development of Idursulfase Therapy for Mucopolysaccharidosis Type II (Hunter Syndrome): The Past, the Present and the Future*, "Drug Design, Development and Therapy", 11(2017), pp. 2467-2480; J. Muenzer, R. Giugliani, M. Scarpa, A. Tylki-Szyma-ska, V. Jego, M. Beck, *Clinical Outcomes in Idursulfase-Treated Patients with Mucopolysaccharidosis Type II: 3-Year Data from the Hunter Outcome Survey (HOS)*, "Orphanet Journal of Rare Diseases", 12(2017), n. 1, p. 161; Y.B. Sohn, S.Y. Cho, S.W. Park, S.J. Kim, A.R. Ko, E.K. Kwon, S.J. Han, D.K. Jin, *Phase I/II Clinical Trial of Enzyme Replacement Therapy with Idursulfase Beta in Patients with Mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome)*, "Orphanet Journal of Rare Diseases", 8(2013), p. 42.

[28] Per saperne di più su Courtney Dauwalter, vedi A. Gintzler, *How Courtney Dauwalter Won the Moab 240 Outright: the 32-Year-Old Gapped Second Place (and First Male) by 10 Hours*, "Trail Runner Magazine", 18 ottobre 2017, disponibile all'ndirizzo [bit.ly/39rM1wP].

[29] Questa citazione è tratta dal seguente articolo: T. Rojek, *There's No Stopping Ultrarunner Courtney Dauwalter: The 33-Year-Old Ultrarunner Is Smashing Records – and She Doesn't Plan on Slowing Down*, "Runner's World", 3 agosto 2018.

[30] A. Brown, *Nursing Mother Smashes 268-Mile Montane Spine Race Record*, "BBC Scotland", 17 gennaio 2019, disponibile all'indirizzo [bbc.in/35BirDH].

[31] Questa citazione è tratta dal seguente articolo: M. Brown, *The Longer the Race, the Stronger We Get*, "Outside", 11 aprile 2017, disponibile all'indirizzo [bit.ly/3sgNoah].

[32] Questa citazione è tratta dal seguente articolo, che descrive nel dettaglio la vittoria di Kolbinger: H. Pidd, *Cancer Researcher Becomes First Women to Win 4000 Km Cycling Race*, "The Guardian", 6 agosto 2019, disponibile all'indirizzo [bit.ly/3bN4F59].

5

Superimmunità

Costi e benefici della superiorità genetica

Il vaiolo è stato sicuramente una delle più grandi fonti di sofferenza degli ultimi secoli per il genere umano, con centinaia di milioni di morti in brevissimo tempo. I nativi americani, in particolare, furono funestati di colpo dalle insidie di un nemico virale invisibile.[1]

Nel 1967, sotto gli auspici dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), fu lanciato il programma intensivo per debellare il vaiolo con l'intento di estinguere le ceneri ardenti di questa malattia infettiva.[2] All'epoca morivano ancora 3 milioni di persone all'anno nel mondo, e milioni di infetti sopravvissuti restavano sfregiati e invalidi per tutta la vita a causa di quel flagello virale. L'OMS si impegnò a cambiare quello stato di cose, e ci riuscì. La campagna contro il vaiolo condusse alla prima eradicazione programmata di un agente patogeno umano su scala mondiale.

La cicatrice della larghezza di un nichelino sulla parte superiore del mio braccio sinistro è il segno distintivo del vaccino contro il vaiolo che ho ricevuto da bambino. Nel complesso, le immunizzazioni contro le malattie infettive come il vaiolo hanno evitato ulteriori morti e alleviato le sofferenze più di qualsiasi altro trattamento medico messo a punto finora. La mia cicatrice rappresenta uno dei più grandi tentativi collettivi riusciti di rendere il mondo un luogo più ospitale.

Oggi, in assenza di milioni di morti e di mutilazioni atroci, forse sarà difficile apprezzare il valore della prevenzione contro il vaiolo. Sono

rimasti in pochi a poter testimoniare le reali conseguenze di quell'infezione.

Il vaiolo è stato descritto in questi termini: inizia in forma piuttosto innocua, con un periodo di incubazione di due settimane durante il quale di solito non si percepisce nessun particolare problema. Poi cominciano i sintomi influenzali, spesso associati a febbre alta e dolori fisici, talvolta accompagnati da vomito per un periodo che va dai due ai quattro giorni.[3] Quindi subentra un'eruzione cutanea, spesso sulla lingua e nella mucosa che riveste la bocca, il naso e la gola. Dopo essersi spostata sulla superficie del viso, l'eruzione avanza verso braccia e gambe, prima di arrivare alla pelle delicata di mani e piedi. Nel giro di quattro giorni l'eruzione cede il passo a ulcerazioni contenenti un fluido torbido e opaco, delle piaghe, fitte e dolorose, che ricoprono l'infetto dalla testa ai piedi. A questo punto la vittima emana un fetore di carne putrefatta. Intorno al sesto giorno le piaghe diventano pustole solide, simili a perle nascoste sottopelle. Questa fase dura circa dieci giorni. Alla fine le pustole si induriscono e il corpo si ricopre di centinaia di croste.

Non tutti avevano la fortuna di sopravvivere. Se le pustole non guarivano, si andava incontro a una morte dolorosa e tutt'altro che rapida. Gli organi e i tessuti interni subivano un'emorragia e iniziavano a liquefarsi, e le vittime assumevano sembianze mummiesche già da vive. Questo processo orribile poteva durare anche quattro settimane.

La pelle di chi sfuggiva alla morte, quando le croste finalmente si sanavano, restava rovinata e deturpata da cicatrici ributtanti, e molti perdevano la vista. Quella carne butterata diventava un marchio visibile della malattia, isolando le vittime. L'unico lato positivo era che i sopravvissuti avevano praticamente la certezza di essere resistenti per

tutta la vita alla reinfezione, anche se all'epoca non se ne capiva bene il motivo.

Solo nel 1973 venne pubblicata la prima immagine sgranata di un frammento di anticorpo, una proteina specializzata prodotta dall'organismo per combattere le infezioni. Gli anticorpi furono determinanti nella vittoria finale contro il vaiolo.

Nel 1980 l'OMS dichiarò il vaiolo ufficialmente debellato.[4] L'umanità poteva finalmente tirare un sospiro di sollievo per la cessazione di quell'ansia perenne. Come miliardi di altre persone, se non sono stato sfigurato e ucciso dal vaiolo lo devo anch'io alla vaccinazione che ho ricevuto da bambino. Sono stato uno degli ultimi al mondo a essere vaccinato, al termine del programma di eradicazione.

Ma come siamo arrivati al vaiolo e che cosa c'entra questa malattia con le donne e con la loro superiorità genetica? Abbiamo sconfitto il vaiolo innescando e poi sfruttando la forza latente del sistema immunitario, uno dei sistemi biologici più sofisticati del nostro corpo. E, come vedremo in questo capitolo, è raro che i maschi genetici possano competere con l'arsenale immunologico dispiegato dalle femmine.

La grande narrazione del successo straordinario della scienza nell'eradicazione del vaiolo spesso parte da un riferimento al medico britannico settecentesco Edward Jenner.[5] Quasi in ogni paese del mondo il padre dell'immunologia viene presentato agli studenti di microbiologia e di medicina più o meno nello stesso modo: il dottor Jenner incarna il ruolo dell'eroe apparso sulla scena per aver scoperto come evitare il vaiolo attraverso il vaccino.

In realtà, già prima dei suoi studi sul vaccino, Jenner si era distinto per le sue ricerche sulla nidificazione del cuculo comune. Il cuculo depone il suo uovo nel nido di un altro uccello, scaricando le proprie responsabilità

genitoriali su un nuovo genitore ignaro. All'epoca si pensava che il cuculo adulto, con un passo ulteriore (peraltro orribile) verso il disinvestimento genitoriale, si disfacesse poi delle altre uova e degli uccellini presenti nel nido per garantire al suo piccolo un pieno accesso al cibo e alle risorse offerte da quell'inconsapevole surrogato. Osservando attentamente, però, Jenner riscontrò che la colpa non era dei genitori del cuculo: ad avere tendenze omicide era l'uccellino stesso. Il piccolo cuculo eliminava rapidamente le altre uova e gli altri uccellini gettandoli fuori dal nido. Per questo studio sul cuculo Jenner fu nominato membro della Royal Society,[6] uno dei più alti onori che all'epoca venissero tributati agli scienziati.[1*]

Sono diverse le versioni che si raccontano su come a Jenner venne l'idea di un vaccino contro il vaiolo.[7] Stando a una di queste, l'intuizione arrivò mentre svolgeva il suo apprendistato da medico di campagna a Berkeley, nel Gloucestershire. Mentre era lì, sentì dire a una mungitrice che non avrebbe preso il vaiolo perché aveva già avuto il vaiolo vaccino.

Il vaiolo e il vaiolo vaccino sono causati da virus affini ma distinti, in quanto il primo si è sviluppato per infettare i bovini, mentre il secondo si è specializzato negli esseri umani.[2*] [8] Il vaiolo vaccino all'epoca costituiva un rischio del mestiere per chi passava molto tempo con le mucche.

In un'altra versione della storia, il dottor Jenner aveva tra i suoi pazienti una lattaia di nome Sarah Nelmes, che era stata colpita da una strana eruzione cutanea su una mano. Avendo assistito a molti casi simili in donne impegnate nella mungitura, intelligentemente le diagnosticò il vaiolo vaccino. Quando Sarah gli disse che dopo quella banale infezione era diventata immune al vaiolo, il dottore pensò di mettere alla prova quella credenza diffusa.

Così Jenner si servì di un bambino di otto anni, James Phipps, figlio del suo giardiniere, per scoprire se l'infezione da vaiolo vaccino proteggesse

dal vaiolo.[3*] [9] Estrasse il pus dalla mano di Sarah, infettata dal vaiolo vaccino, e lo trasferì su quella del bambino, rompendo la barriera protettiva naturale della sua pelle. Qualche giorno dopo James si ammalò di vaiolo vaccino. Ma Jenner non aveva ancora dimostrato che la guarigione da un'infezione da vaiolo vaccino rendesse immuni al vaiolo; per comprovare quest'ipotesi avrebbe dovuto aspettare di vedere se l'infezione da vaiolo vaccino avrebbe protetto James anche dal vaiolo a cui sarebbe stato naturalmente esposto.

Oppure, per accelerare il processo, Jenner avrebbe potuto iniettargli direttamente il vaiolo. Scelse questa seconda opzione. Per fortuna James sopravvisse a quella voluta esposizione al vaiolo. Jenner chiamò quella tecnica "vaccinazione", dal latino *vaccinus*, "derivante da una mucca".

Jenner venne deriso per le sue ricerche, ma continuò a replicare l'esperimento riuscito su altri bambini. Alla derisione si aggiunse il rifiuto quando, nel 1796, il padre dell'immunologia propose il suo studio alla "Philosophical Transactions of the Royal Society", la principale rivista specialistica dell'epoca.[10] Non si trattò di un errore: quel rifiuto venne nientemeno che dal presidente dell'associazione, Sir Joseph Banks, su consiglio di due scienziati che avevano letto e liquidato con un giudizio negativo lo studio di Jenner.

Alla fine pubblicò lo studio a sue spese, nel 1798, con il titolo "Inchiesta sulle cause e gli effetti del *variolae vaccinae*, una malattia scoperta in alcune contee occidentali d'Inghilterra, in particolare nel Gloucestershire, e nota con il nome di vaiolo vaccino".[11]

Con il tempo medici e pazienti iniziarono a convincersi dei benefici derivanti dall'approccio di Jenner alla prevenzione del temuto vaiolo. Ottenne persino un finanziamento pubblico del valore di trentamila sterline (quasi un milione di euro attuali) per portare avanti le sue

importanti ricerche scientifiche.[12] Ma Jenner non si arricchì con quella scoperta; al contrario, nei pressi di casa sua predispose un capanno chiamato "il Tempio di Vaccinia", dove somministrava gratuitamente il vaccino a chi non poteva permetterselo.

Come Jenner presagì poco dopo la pubblicazione del suo studio, «questa pratica avrà come risultato finale l'annientamento del vaiolo, il più temuto flagello della specie umana».

A distanza di soli dieci anni da quel primo esperimento di Jenner il vaccino arrivò a decine di migliaia di persone.[13] Ma, come spesso accade nella genesi delle grandi scoperte scientifiche della storia, anche in questo caso c'è un inizio alternativo. All'università (e anche durante il tirocinio medico, a dirla tutta) non si parla mai dell'importante ruolo svolto da Lady Mary Wortley Montagu nello sviluppo del vaccino.

Lady Mary Montagu nacque il 26 maggio 1689 in una famiglia aristocratica. Crebbe a Londra nell'agio tipico del suo ceto, ma fu una donna decisamente atipica. Sin dall'infanzia chi la conosceva restava colpito dal suo pensiero indipendente e dalla sua mente curiosa.[14]

Come stupirsi, allora, che il suo spirito indomito non potesse accettare il matrimonio predisposto per lei da suo padre, il marchese di Dorchester. Contro la volontà paterna Lady Mary scelse il proprio destino matrimoniale e nel 1712 fuggì con Sir Edward Wortley Montagu. Questa decisione cambiò il corso della sua vita e forse anche del mondo.

Pochi anni dopo il matrimonio, Lady Montagu contrasse il vaiolo e ne guarì. Ogni volta che si guardava allo specchio, la pelle butterata del suo viso le ricordava gli effetti devastanti della malattia. Con l'infezione perse tutte le ciglia, che non le ricrebbero più. A diciotto mesi dalla guarigione di Mary, si ammalò di vaiolo suo fratello Will. Lui non fu così fortunato: morì poco dopo aver contratto l'infezione, all'età di ventun anni.

All'inizio del 1717 Lady Montagu lasciò l'Inghilterra alla volta di Costantinopoli con suo marito, nominato ambasciatore presso la corte ottomana. Si immerse nella cultura locale, e imparò il greco e il turco. Tra i vari costumi del posto di cui fu testimone e osservatrice in quel periodo, il cosiddetto innesto o variolazione[4*] catturò l'attenzione di Lady Montagu, che scrisse in una lettera:

> A proposito di cimurro, ti racconterò una cosa che ti farà desiderare di essere qui. Il vaiolo, così fatale e così diffuso da noi, qui è del tutto innocuo grazie all'invenzione dell'innesto, come lo chiamano. Ogni autunno, nel mese di settembre, quando si placa il grande caldo, è un gruppo di signore anziane a gestire l'operazione. La gente chiede in giro se in famiglia c'è qualcuno che sia disposto a prendersi il vaiolo; si formano dei gruppetti e, quando questi si riuniscono (di solito in quindici o sedici alla volta), arriva una signora con un guscio di noce pieno del miglior tipo di vaiolo e chiede quale vena vogliono farsi aprire. Subito squarcia quella che le viene offerta con un grosso ago (che non fa più male di una qualsiasi sbucciatura) e inserisce nella vena la quantità di sostanza che riesce a tenere sulla testa dell'ago, dopodiché benda la piccola ferita con un pezzo di guscio cavo, e in questo modo apre quattro o cinque vene.[15]

Probabilmente Lady Montagu non sapeva che l'innesto non era nato a Costantinopoli. I medici cinesi variolavano i loro pazienti con croste polverizzate già due secoli prima della sua testimonianza.[16]

Forse questa vivida descrizione vi suonerà familiare. Si tratta infatti della stessa tecnica del processo di vaccinazione impiegato da Jenner molti anni più tardi, con una grande differenza: la tecnica di vaccinazione di Jenner prevedeva che la gente venisse infettata con materiale contenente vaiolo vaccino, non vaiolo umano. Il vaiolo vaccino era molto più sicuro.

Tanto la vaccinazione quanto la variolazione sfruttano il sistema adattativo di protezione del corpo umano, stimolando le difese immunologiche necessarie per contrastare agenti infettivi come il vaiolo. Questo è proprio il sistema che le donne impiegano in maniera tanto più

efficace degli uomini nel corso della loro vita. L'idea di fondo è di provocare un'infezione più leggera, che il corpo riesca a superare, per creare una certa immunità protettiva. Le femmine, una volta attivato il loro sistema immunitario, hanno la capacità di reagire con più forza rispetto agli uomini per contrastare le sfide dell'immunizzazione.[17]

Sembra che Lady Montagu fosse rimasta talmente colpita dal potenziale della variolazione nella prevenzione del vaiolo che sottopose a questa procedura suo figlio Edward, in presenza del chirurgo dell'ambasciata britannica Charles Maitland. L'esperimento funzionò e suo figlio non arrivò mai a un caso conclamato di vaiolo.

In una lettera scritta subito dopo l'inoculazione del virus a suo figlio, Lady Montagu dichiarò: «Sono abbastanza patriottica da prendermi la pena di lanciare questa utile invenzione in Inghilterra, e non mancherei di scrivere a qualche nostro medico per fornirgli tutti i dettagli, se ne conoscessi qualcuno che mi sembri abbastanza virtuoso da rinunciare a un'ampia porzione dei propri introiti per il bene dell'umanità».[18]

Una volta tornata in Inghilterra, nell'aprile 1721, Lady Montagu si impegnò a realizzare il suo proposito e contribuì a diffondere la variolazione presso i suoi concittadini cercando di creare interesse intorno alla tecnica. Come se non bastasse la pretesa di introdurre in un ambiente medico conservatore una procedura medica orientale che nessuno conosceva, c'era anche il fatto di essere donna a complicare le cose. Non sorprende, dunque, che la variolazione non sia stata accolta dai luminari londinesi con la velocità sperata.

Quando nel 1721 un'altra epidemia di vaiolo colpì l'intera città di Londra, Lady Montagu sottopose alla variolazione anche la figlioletta di quattro anni, che si chiamava Mary come lei. Chiese a Charles Maitland di

eseguire la procedura, replicando ciò che aveva visto fare a Costantinopoli su suo figlio qualche anno prima, ma il chirurgo si rifiutò.

È comprensibile che ai medici dell'epoca, e non solo a loro, recidere una vena sana per inserirvi del pus estratto da un malato di vaiolo sembrasse strano. Inoltre né Maitland né altri sapevano quale fosse la tecnica migliore. Bisognava incidere una grossa vena o una piccola? Quanto pus di un infetto impiegare nella procedura? Non fu per capriccio che Maitland si oppose alla richiesta di Lady Montagu di variolare sua figlia. Considerati i pericoli – il 2 o 3 per cento dei pazienti sviluppava un vaiolo fulminante e moriva –, non voleva essere inavvertitamente responsabile della sua morte.

Alla luce di tante incertezze, è comprensibile che il chirurgo dell'ambasciata nutrisse molte riserve sull'inoculazione del virus nella bambina. Ma Lady Montagu riteneva che valesse la pena di tentare. Conosceva fin troppo bene le alternative a cui andava incontro: morire o, nel migliore dei casi, restare permanentemente sfigurata dal vaiolo. Così riuscì a convincere Maitland, che attuò la procedura in presenza di due testimoni. La figlia di Lady Montagu reagì bene alla variolazione, cosa che suscitò un certo interesse persino nella famiglia reale.

Maitland ricevette un'autorizzazione regale per svolgere un esperimento il 9 agosto 1721.[19] Nel Settecento in Gran Bretagna vigeva ancora la pena capitale, così al medico si presentò l'occasione unica di avere come primi soggetti per i propri esperimenti persone che erano state condannate a morte per reati apparentemente minori.

In cambio della possibilità di sfuggire all'esecuzione, sempre che avessero la fortuna di sopravvivere all'esperimento di Maitland, sei detenuti vennero sottoposti alla variolazione. E sopravvissero tutti: come previsto da Lady Montagu, la variolazione funzionò. Uno dei detenuti a cui

fu inoculato il virus fu persino esposto a un paziente affetto da vaiolo sintomatico ancora infettivo per vedere se fosse immune. E lo era. Il detenuto non si ammalò, scampò al capestro e fu graziato insieme ai suoi compagni variolati.

Con un gesto tipicamente dickensiano, Maitland sottopose poi alla stessa procedura gli orfani della parrocchia di St. James, e grazie al cielo sopravvissero anche loro. Avendo dimostrato che la variolazione era una procedura sicura che proteggeva dal vaiolo, a Maitland fu accordato il permesso di sottoporvi anche Amelia e Caroline, le figlie della principessa del Galles, ed entrambe le bambine sopravvissero.

Nello stesso periodo sulla "Philosophical Transactions of the Royal Society" vennero pubblicati alcuni articoli che davano conto delle esperienze cliniche di altri medici che avevano sperimentato la variolazione.[20] La Royal Society di Londra ricevette anche due lettere, una da Emanuel Timoni nel 1714, l'altra da Giacomo Pilarino nel 1716, in cui si descriveva la tecnica di Istanbul a cui aveva assistito Lady Montagu. Ma fu l'interesse suscitato dalla variolazione delle giovani reali a consentirne la piena accettazione, per la quale Lady Montagu si era battuta con tutte le sue forze.

La variolazione dava ancora qualche problema, tra cui il rischio di contrarre un'infezione vaiolosa conclamata e di venirne sfigurati o peggio. Con il tempo, alcune delle incertezze iniziali vennero superate grazie a un nuovo sistema chiamato "metodo suttoniano", che prevedeva un sito di incisione più ristretto e la somministrazione di una quantità inferiore di pus. Impiegando la tecnica messa a punto da suo padre, Daniel Sutton (che non era né un medico né tantomeno un chirurgo) inoculò 22 000 persone tra il 1763 e il 1766, con soli tre morti.[21] Questo metodo più sofisticato

portò a un abbassamento significativo della morbilità e della mortalità nei soggetti variolati.[5*]

Tornando a Jenner e alla cicatrice della vaccinazione che ho sul braccio, è facile capire perché impiegare un virus diverso ma affine al vaiolo presentasse molti vantaggi. Il vaiolo vaccino, che si era sviluppato in modo da infettare i bovini ma non gli esseri umani, non era neanche lontanamente pericoloso come il vaiolo. Pertanto impiegarlo nella variolazione al posto del vaiolo fu un grande passo avanti. Anche un medico inesperto avrebbe potuto somministrare una vaccinazione senza timore di uccidere il paziente.

Eppure, l'impresa di Jenner non sarebbe stata possibile senza gli strenui sforzi di Lady Montagu. Il motivo è semplice: lo stesso Jenner era stato sottoposto a una variolazione con il vaiolo da bambino, o non sarebbe vissuto per essere ricordato come il padre di alcunché. Forse avrebbe condiviso il destino di re Luigi XV di Francia, che morì di vaiolo nel 1774, dato che i francesi erano accanitamente ostili alla variolazione. Come osservò un testimone alla corte di Francia, «l'aria del palazzo era infetta; più di cinquanta persone presero il vaiolo semplicemente per aver gironzolato nelle gallerie di Versailles, e dieci ne morirono».[22] Con la morte di Luigi XV, ascese al trono il nipote, Luigi XVI, insieme a sua moglie Maria Antonietta. Solo dopo la Rivoluzione francese, alla fine del Settecento, i francesi iniziarono finalmente ad accettare il vaccino.

Gli inglesi all'epoca erano ferventi antivaccinisti, e si opponevano alla nuova procedura di Jenner. Certo non erano i genitori preoccupati a opporsi alla protezione più sicura offerta dal vaccino. Invece, erano proprio i medici che somministravano la variolazione i più riluttanti a rinunciare a quella che per loro era ormai una fonte certa di introiti.

Sia la vaccinazione che la variolazione richiedevano la presenza di un elemento specializzato del sistema immunitario, chiamato cellula B. Come ho già detto, le cellule B delle femmine genetiche sono in grado di creare non solo più anticorpi, ma anticorpi più adatti.

Produciamo nuovi tipi di anticorpi in ogni momento della nostra vita. Le cellule B utilizzano identici recettori di superficie dalla forma simile a quella degli anticorpi che producono. Il loro compito consiste principalmente nel reagire a una particolare forma di immunogeno che ne scatena l'attivazione. Sulla superficie delle cellule B si trovano circa centomila copie identiche di questo anticorpo, pronte a captare l'immunogeno con cui si incastreranno alla perfezione, che a sua volta attiverà la loro produzione di anticorpi.[23]

Quindi, se una cellula B incontra un immunogeno e forma un legame sufficientemente forte, è fatta: da quel momento la cellula B comincerà a dividersi nelle sue cellule figlie. Da diciotto a ventiquattro ore dopo l'innesco del recettore, la cellula B originaria, insieme alle sue cellule figlie, inizierà a generare e a mettere in circolazione milioni di anticorpi identici.

Qui entra in gioco la meritocrazia. Le cellule B che hanno prodotto un anticorpo capace di sbarazzarsi di un patogeno salgono di rango e vengono conservate nell'eventualità che possano riappaiarsi con la stessa infezione microbica. A questo scopo alcune cellule figlie vengono scelte per diventare cellule della memoria e conservate, anche a lungo, in previsione di un contrattacco.

Lo stesso sistema è impiegato ogni volta che si immunizza qualcuno. Per questo l'immunizzazione può fornire una protezione per anni e a volte anche per tutta la vita. Siamo avidi collezionisti di memorie immunologiche delle infezioni passate. Tramite il vaccino gli esseri umani

incoraggiano e consentono la formazione di tali memorie senza che ci si ammali gravemente. In generale, ne vale la pena.

Alcune di queste cellule della memoria o delle loro discendenti potrebbero avere la nostra stessa età. Questo fenomeno spiega perché i bambini si ammalino tanto spesso. Il loro sistema immunitario, come il resto del corpo, è ancora in fase di sviluppo. Con il tempo, attraverso il piccolo o a volte anche grande impatto microbico che si acquisisce con le esperienze della vita, va a crearsi un repertorio immunologico abbastanza ampio da poter riuscire a gestire l'invasione di milioni di microbi. Questa memoria ci permette, eventualmente, di reagire in maniera più rapida e aggressiva alle possibili minacce, soprattutto la seconda volta, nel caso in cui un legame virale o batterico venga rinnovato.

È un sistema che può fare la differenza tra la vita e la morte. Come i neuroni del cervello codificano gli eventi e le capacità acquisite in passato su cui ci basiamo per sopravvivere, così il nostro sistema immunitario si serve di anticorpi che si legano agli invasori per ricordarsi di loro e ucciderli qualora si ripresentassero. Si tratta della cosiddetta risposta adattativa del sistema immunitario. E, parlando di memoria immunologica, rispetto ai maschi le femmine genetiche non dimenticano tanto facilmente. Di norma le donne soffrono e subiscono più degli uomini gli effetti collaterali della vaccinazione, ma questo è dovuto al loro efficientissimo sistema immunitario, che reagisce in maniera più aggressiva ed efficace al vaccino.[24]

Anche se quasi tutti siamo nati con la capacità di creare i nostri anticorpi, le femmine genetiche ci riescono meglio. Come ho già accennato, rispetto agli uomini le donne riescono a creare anticorpi più adatti attraverso il processo di ipermutazione somatica, durante il quale le cellule B vanno incontro a cicli di mutazioni genetiche per migliorare le

proprie prestazioni. A distinguere ulteriormente le femmine dal punto di vista immunologico è il fatto che le loro cellule B della memoria (che producono anticorpi specifici) restano nel corpo per molti più anni rispetto a quelle degli uomini. Per questo le donne tendono ad avere una risposta migliore alle vaccinazioni: le cellule immunitarie delle donne – letteralmente – non dimenticano.

Lady Montagu non poteva sapere che può esserci una differenza nel modo in cui il sistema immunitario dei maschi e quello delle femmine rispondono alla variolazione o alla vaccinazione, e in ciò che ricordano. Da una prospettiva immunologica, inoltre, le donne colpiscono i microbi più duramente e più rapidamente una volta che si ripresentano.

È la memoria immunologica ad aver spinto Lady Montagu a promuovere la variolazione, anche se forse all'epoca non ne avrà colto tutti i dettagli biologici. Senza questa capacità innata del corpo di produrre anticorpi molto specifici, non funzionerebbero né la vaccinazione né la variolazione. E nella produzione come nella conservazione degli anticorpi le femmine genetiche primeggiano.

Dal punto di vista geografico le città di Atlanta, in Georgia, e di Kol'covo, nella regione russa di Novosibirsk, non potrebbero essere più distanti. Eppure queste città hanno qualcosa in comune: entrambe custodiscono gli ultimi due campioni di vaiolo.[25]

Da quando l'Organizzazione mondiale della sanità, nel 1980, ha dichiarato l'eliminazione totale del vaiolo, si è discusso molto sulla possibilità di distruggere gli ultimi campioni del virus, ma non si è fatto un granché. Siamo riusciti a compiere quel che sembrava impossibile: liberare il mondo intero da una delle malattie virali più letali della storia. Eppure dopo tutto quello che il vaiolo ci ha fatto passare per anni, abbiamo difficoltà a distruggerlo del tutto. Come una cassetta dei ricordi

di un amore adolescenziale da cui non riusciamo a separarci, esistono ancora dei campioni di virus rinchiusi in luoghi inaccessibili.

Se si è così riluttanti a distruggerli, è per un motivo valido: forse un giorno potrebbero tornarci utili. Soprattutto se occorrerà creare un *nuovo* vaccino contro il vaiolo.

Non sono solo i virus a essere intrappolati nel ghiaccio e tenuti sotto chiave. Io stesso ho svolto alcune ricerche per sviluppare un trattamento antibiotico contro una potenziale arma batteriologica, la temibile *Yersinia pestis*, all'origine della peste nera e della peste bubbonica.[26] Questo microbo, ancora più letale del vaiolo, nella forma polmonare della peste può uccidere il 90 per cento degli infetti. La letalità della *Y. pestis* viene amplificata, come per molti altri batteri patogeni, dalla presenza di un'abbondante fonte biologica di ferro nell'organismo ospite.[27] Il corpo di maschi genetici giovani e di mezza età spesso ne dispone in grande quantità, non perdendolo con le mestruazioni o con la gravidanza. Questo può metterli in una condizione di svantaggio rispetto alle femmine genetiche quando si trovano a dover contrastare microbi dipendenti dal ferro come la *Y. pestis*.

Malgrado la sua letalità, la *Y. pestis* è sorprendentemente sensibile agli antibiotici esistenti – questo prima di essere impiegata come arma. Oggi rendere ancora più letale un microbo letale di per sé è incredibilmente facile. Con un piccolo intervento migliorativo sul suo DNA, la *Y. pestis* potrebbe diventare completamente immune a tutti gli antibiotici esistenti. Attribuirle la capacità genetica di acquisire più ferro dal suo ospite in meno tempo – attraverso tecniche di manipolazione del DNA – potrebbe esporre a un rischio ancora maggiore i maschi genetici, che ne possiedono in dosi massicce.[28]

Dobbiamo prepararci all'ipotesi che una peste nera programmata possa tornare in qualsiasi momento e, se scatenata, possa uccidere milioni di persone senza pietà. Per questo è fondamentale conservare una scorta di microbi della *Y. pestis*, in modo da poter armeggiare con il suo DNA per sviluppare e testare nuovi farmaci utili a combatterla. Farmaci che speriamo di non dover mai usare.

Lo stesso dicasi per il vaiolo. È possibile sintetizzare il virus in laboratorio. Dopo le defezioni degli scienziati sovietici negli anni ottanta, iniziammo a capire in che modo stessero trasformando il vaiolo in un'arma biologica ancora più potente. Solo nel 1992 il presidente russo Boris El'cin ammise pubblicamente che l'Unione Sovietica, in effetti, aveva un vasto programma di guerre biologiche offensive, in cui rientrava la produzione di antrace, vaiolo e peste.

Anche senza arrivare a una guerra batteriologica, permane la preoccupazione che resti umani recenti di vaiolo o campioni di tessuto dimenticato possano essere inavvertitamente riesumati e rilasciare il virus nel mondo. Il modo migliore per combattere un simile virus è sempre tramite la vaccinazione; per questo quei campioni per il momento restano dove sono.

La cicatrice sul mio braccio sinistro è stata provocata dalla reazione del mio corpo al vaccino di vaiolo bovino vivo del ceppo di cui allora era in possesso il dipartimento della salute di New York. Contrariamente al vaccino di Jenner, che impiegava il vaiolo vaccino vivo, e a quello che ho ricevuto io, nella maggior parte dei vaccini somministrati oggi non viene utilizzato un virus vivo. Per ridurre il rischio di effetti negativi, si preferisce usare un pezzo di virus o batterio inattivato o spezzettato che non può sopravvivere e riprodursi. In questo modo il processo è più

sicuro. Ma innescare il sistema immunitario perché risponda a una vaccinazione biologicamente non attiva presenta degli svantaggi.

Per risolvere il problema, spesso i vaccini moderni vengono somministrati insieme a un agente irritante, che fa scattare un segnale d'allarme nel corpo e avvia il reclutamento di cellule immunitarie. Questo agente irritante è in parte responsabile dell'indolenzimento sperimentato dopo l'iniezione, che può essere molto più intenso nelle femmine genetiche per via della superiorità della loro risposta immunitaria.

Incredibilmente, siamo in grado di produrre tutti gli anticorpi di cui abbiamo bisogno, anche quelli mai esistiti prima in nessun essere umano. Per questo le vaccinazioni funzionano così bene. Ma che succede a chi nasce senza la capacità di produrli?

Le persone che non sono in grado di generare anticorpi sono quasi sempre di sesso maschile. I maschi genetici nati con l'agammaglobulinemia legata all'X o XLA hanno una mutazione in un gene chiamato BTK, collocato sul cromosoma X, da cui deriva l'incapacità del loro organismo di produrre anticorpi veri e propri.[29] Senza un secondo cromosoma X pronto a intervenire all'occorrenza, i maschi con la XLA, come quelli con il daltonismo legato all' X, partono da uno svantaggio genetico.

Una delle malattie più comuni tra quelle contratte per prime dai pazienti con la XLA è l'otite ricorrente. Questi bambini sono quasi sempre sanissimi nei primi mesi di vita, perché ancora forti degli antibiotici che hanno ricevuto passivamente dalla placenta materna durante la gravidanza. Ma dopo la nascita questi anticorpi hanno vita breve. Quando gli anticorpi che i bambini hanno ereditato si esauriscono, cominciano i guai.

Il trattamento per i pazienti affetti dalla XLA prevede la somministrazione a vita di iniezioni o trasfusioni ricorrenti di gammaglobuline (un altro termine per indicare gli anticorpi). Le gammaglobuline donate da centinaia di individui vengono poi raccolte e riunite per essere ricevute tramite infusione o iniezione da pazienti prevalentemente maschi.

In pratica le persone affette dalla XLA sono tenute in vita dalla memoria immunologica che ricevono da chi è in grado di produrre e donare i propri anticorpi. Ma non solo.

Se i maschi con la XLA sopravvivono con gli anticorpi che vengono loro donati è perché nel loro organismo è ancora in funzione una parte del sistema immunitario chiamata risposta innata: normalmente consiste nella prima reazione a un'invasione microbica (o al comportamento malevolo di un gruppo di cellule maligne) e coinvolge le cosiddette barriere fisiche, come la pelle e le mucose, che interagiscono con l'ambiente esterno. La risposta innata non è specifica, ma generica: questo è un elemento importante, perché permette di reagire rapidamente a un invasore senza indugio.

La risposta innata è gestita da un gruppo di cellule note con il nome collettivo di leucociti o globuli bianchi. Le più stacanoviste tra loro appartengono al sottogruppo dei neutrofili.

Essendo generaliste, queste cellule impiegano i recettori dell'immunità innata (o PRRs, *Pattern Recognition Receptors*) che, una volta innescati, come un fortissimo allarme antincendio avvertono le altre cellule del corpo della possibilità di un'invasione microbica imminente.

Alcuni recettori PRRs, come i geni recettori *toll-like* TLR7 e TLR8, si trovano sul cromosoma X.[30] Collocati sulla superficie delle cellule immunitarie, vengono impiegati da queste ultime per distinguere il materiale estraneo

dai microbi invasori. Gli uomini, avendo una sola copia di ciascun gene, partono sfavoriti. Ciò significa che fin dall'inizio le femmine avranno un vantaggio immunologico dato dalla loro sinergia cromosomica nel rispondere a un microbo che cerca di invadere l'organismo e stabilirvisi.

Pochi minuti dopo un attacco o una violazione del corpo entrano in scena i neutrofili, pronti a combattere. I neutrofili possono inoltre richiedere un supporto immunologico, chiamando altre cellule in loro aiuto. Talvolta, se la lotta persiste, si può incorrere in un danno cellulare collaterale, che produce una liquefazione delle cellule, ovvero il pus.

Alcuni dei miliardi di neutrofili che produciamo ogni giorno nel midollo osseo vengono rilasciati nel flusso sanguigno, mentre altri viaggiano verso il fegato e la milza. Rispetto ad altre cellule del corpo, i neutrofili hanno una vita breve, che può durare da un paio d'ore a qualche giorno, ma, come i salmoni del Pacifico che risalgono il fiume per tornare al luogo prescelto per morire, la maggior parte dei neutrofili torna nel midollo spinale, dove compie una sorta di seppuku cellulare e viene poi riciclata.

Abbiamo molte cellule neutrofile: ogni giorno nel midollo spinale ne vengono prodotte 50 miliardi. Ogni neutrofilo impiega un cromosoma X, quindi le donne possiedono una maggiore diversità genetica. I neutrofili dei maschi, infatti, usano tutti esattamente lo stesso cromosoma X.

Per le femmine genetiche questa diversità si estende anche ad altri tipi cellulari come i macrofagi e le cellule *natural killer*, che lavorano sodo per eliminare le cellule che potrebbero essere state infettate da un virus o che sono diventate cancerose.

Il funzionamento ottimale di entrambi i rami del nostro sistema immunitario, le risposte innate e adattative, è cruciale per la sopravvivenza. Come facciamo a saperlo? Purtroppo si è visto che cosa accade quando non funzionano in casi come quello di David Vetter,

tristemente noto come “il bambino nella bolla”. Per dodici anni David dovette restare chiuso in un ambiente protetto relativamente privo di germi solo per poter sopravvivere.[31]

Se nella bolla c’era un bambino e non una bambina è perché David soffriva di una patologia legata all’x chiamata immunodeficienza combinata grave. Metà dei casi di questa patologia sono dovuti a mutazioni del cromosoma x. Dunque non è un caso se tre quarti dei malati sono maschi. I medici di David effettuarono un trapianto di midollo osseo nel tentativo di curarlo. Poiché il midollo osseo è pieno di cellule immunitarie che possono contrastare le infezioni, in questo modo si sperava di offrirgli una cura. Purtroppo però David morì a causa di un linfoma provocato dal virus di Epstein-Barr, che inavvertitamente sarà stato introdotto nel suo corpo proprio durante il trapianto di midollo.

La malattia genetica di David ci insegna che, come nel caso del daltonismo legato all’x, gli uomini non hanno la stessa gamma di opzioni genetiche delle donne. Per di più i maschi, a causa dei geni collocati sul cromosoma x, si trovano in una posizione sfavorevole quando qualcosa va storto, come spesso accade.

Data la superiorità genetica della risposta degli anticorpi femminili, di cui la scienza diventa sempre più consapevole, i vaccini che sviluppiamo dovranno tenere conto di questo fatto. Tale distinzione potrà rendere necessario per gli uomini un richiamo vaccinale aggiuntivo o una dose iniziale più elevata di quella che serve alle donne per raggiungere un pari livello di protezione.[32]

Per una donna che cerchi di superare un’infezione o un tumore maligno, l’iperattività immunologica può avere dei benefici. Ma talvolta questa capacità finisce per avere un prezzo esorbitante, che di solito sono solo le donne a dover pagare.

Con milioni di fan e un tour da tutto esaurito in programma, la grande star Selena Gomez era all'apice della sua carriera. Ma a un certo punto, a soli ventidue anni, all'improvviso l'ex volto della Disney cominciò a provare un senso di spossatezza. Avendo vissuto sotto i riflettori sin dall'infanzia, alla fine di una storia molto pubblicizzata con Justin Bieber la Gomez aveva tutto il diritto di concedersi il meritato riposo. C'era chi ipotizzava che fosse entrata in un centro di recupero per tossicodipendenti.

All'epoca nessuno poteva sapere che Selena Gomez stava lottando per sopravvivere. Il suo corpo aveva dichiarato guerra a se stesso e pian piano, una cellula alla volta, la stava uccidendo. Non era in un centro di recupero: era in cura per una malattia autoimmune chiamata lupus eritematoso, più noto come lupus.

Gomez non è la sola a soffrire di questa malattia. Nel mondo colpisce circa 5 milioni di persone, quasi sempre donne, che costituiscono il 90 per cento dei casi diagnosticati.[33]

Pur indicandolo con un altro nome, più di duemila anni fa Ippocrate fornì una prima descrizione del lupus. Il nome attuale deriva dall'equivalente latino di "lupo", secondo alcuni perché la tipica eruzione facciale associata alla malattia richiamerebbe i colori del muso dell'animale. Secondo altri, il nome deriverebbe invece dalla somiglianza tra la cicatrice che lascia sul viso un certo tipo di lupus e quella causata dal morso di un lupo.

In tempi più recenti molte persone colpite dal lupus hanno fatto ricorso alla metafora del lupo per descrivere i sintomi di questa devastante malattia autoimmune. La scrittrice Flannery O'Connor, affetta anche lei, lo descrisse in questi termini: «Il lupo, purtroppo, è dentro e distrugge

tutto».[34] O'Connor perse la sua battaglia contro il lupus all'età di trentanove anni.

Nel caso di Selena Gomez, per errore le sue cellule immunitarie autodistruttive attaccavano le cellule funzionanti per cercare di ucciderle. Il suo sistema immunitario autolesionista aveva deciso di prendersela anche con i reni, chiedendo alle cellule B di produrre anticorpi rivolti contro di loro, che portano a una complicanza spesso fatale chiamata nefrite lupica.

D'un tratto entrambi i suoi reni hanno ceduto, smettendo di funzionare. Qualche settimana dopo la dialisi, la sua unica speranza era un trapianto di rene, che miracolosamente arrivò dalla sua migliore amica Francia Raisa.

Oggi si contano un centinaio di malattie autoimmuni. Secondo una stima dei National Institutes of Health americani, negli Stati Uniti ne soffrono in totale più di 20 milioni di persone, anche se alcune di queste malattie, considerate singolarmente, sono rare.[35] Nel complesso sono la terza causa di morbilità e mortalità in quasi tutti i paesi sviluppati. In molti casi si tratta di malattie croniche e debilitanti.

Quasi sempre, in più dell'80 per cento dei casi, le malattie autoimmuni colpiscono le donne.[36] Tutt'altro che benigne, rappresentano la quinta causa di morte femminile. Ma se le donne sono il sesso geneticamente più forte, perché sono più colpite dall'autoimmunità?

Inizialmente gli scienziati non credevano che il sistema immunitario fosse in grado di attaccare se stesso e danneggiare il corpo. Che senso ha che il corpo attacchi se stesso? Assurdo.

Nel 1900 Paul Ehrlich, che qualche anno dopo sarebbe stato insignito del premio Nobel per la medicina grazie alle sue ricerche pionieristiche nel campo dell'immunologia, definì *horror autotoxicus* questa impossibilità

del sistema immunitario di rivoltarsi contro il corpo.[37] In quello stesso periodo iniziarono però a emergere degli studi secondo cui in realtà era proprio quel che succedeva.

Negli anni cinquanta e sessanta gli scienziati concordavano sul fatto che molte malattie come la sclerosi multipla e il lupus fossero effettivamente causate dall'autoimmunità. E divenne anche più evidente che queste malattie erano più comuni nelle donne. A nessuno veniva in mente perché ci potesse esserci una simile sproporzione nella diagnosi tra i due sessi. Molti medici e la comunità scientifica a forte prevalenza maschile presumevano semplicemente che le donne si lamentassero di più per il dolore e i disagi causasti dai sintomi di malattie autoimmuni come la sindrome di Sjögren, l'artrite reumatoide, la tiroidite autoimmune, la sclerodermia e la miastenia gravis. I clinici ipotizzavano che gli uomini soffrissero in silenzio senza richiedere un'assistenza medica e che per questo fossero numericamente sottorappresentati. Si partiva dal presupposto che le malattie autoimmuni non colpissero i due sessi in misura diversa.

Oggi sappiamo con certezza che non è così. La loro incidenza è enormemente superiore nelle donne. In effetti, in quasi tutte le malattie autoimmuni le donne sono sovrarappresentate, qualunque sia la loro provenienza geografica.

Di solito si pensa che queste patologie rientrino nella risposta adattativa e che il danno sia causato da cellule come i linfociti B, che creano autoanticorpi rivolti contro l'organismo. Invece di puntare contro un microbo invalidante, per errore puntiamo contro noi stessi. A volte gli anticorpi puntano a un recettore situato sulla superficie della cellula e ne bloccano l'azione – un po' come appiccicare una gomma da masticare in una serratura per non far entrare la chiave.

Altre volte, nella cosiddetta ipersensibilità di tipo II, questi anticorpi possono provocare un vero e proprio danno alle cellule e successivamente ai tessuti. Nell'ipersensibilità di tipo III, evidente nel lupus, gli anticorpi si legano agli autoantigeni fino ad agglutinarsi. Allo stesso modo, le proteine aggregate (un misto di immunogeni e anticorpi) restano bloccate negli stretti vasi e canali del corpo. Come se non bastasse, questi grumi di materiale cellulare e proteico, ritrovandosi intrappolati in spazi angusti, scatenano un'infiammazione che esacerba la situazione provocando dolore e gonfiore. Selena Gomez avrà vissuto tutto ciò mentre aspettava il trapianto di rene che le ha salvato la vita.

Il prezzo che le donne devono pagare per la loro aggressività immunologica è un più alto rischio di contrarre malattie autoimmuni. Il sistema immunitario di Gomez, che si è sviluppato per proteggerla dalle invasioni microbiche, ha perso il controllo e le si è rivoltato contro. Credo che l'alto livello di autoimmunità capitato all'attrice e cantante, e che potrebbe capitare a tutte le femmine genetiche, sia un effetto collaterale della superiorità genetica delle donne.

Il timo è innanzitutto un organo linfoide situato nel petto, appena sotto il collo. Se le cellule B producono anticorpi per contrastare gli agenti patogeni, il compito specifico delle cellule T è di contribuire a individuare e persino uccidere gli invasori.[6*] Il timo è l'organo in cui le cellule T coinvolte nella risposta adattativa del sistema immunitario completano il loro addestramento.[38]

Le cellule T nascono nel midollo osseo. Una volta completata la loro formazione, si spostano nel timo per ottenere istruzioni immunologiche di livello superiore. Qui ricevono un addestramento brutale. La maggior parte delle cellule T non sopravvive, anzi si pensa che soltanto l'1 per

cento di quelle che arrivano nel timo ne esca viva.[39] Ciò dipende dal fatto che molte cellule T identificano il nostro corpo come estraneo e, se ne hanno la possibilità, lo attaccano.

La ghiandola timica contribuisce in misura significativa alla nostra esistenza. Quest'organo svolge un ruolo chiave nell'addestramento delle cellule T, senza il quale sarebbero indomabili. Senza il timo sarebbe impossibile vivere. Ma il timo non batte come il cuore, non è grande come il fegato e avvizzisce con l'età, di conseguenza non ci pensiamo più di tanto.

Per le donne, in particolare, il timo è tanto una benedizione quanto, di fatto, un fardello. È una benedizione perché le cellule T presenti nel timo femminile vengono trasformate in assassini aggressivi e iperspecializzati. È un fardello perché, molto spesso, questa stessa furia omicida si ritorce contro di loro. In che modo?

Tutto dipende da un gene chiamato regolatore autoimmune o AIRE. La proteina del gene AIRE attiva migliaia di geni presenti nel timo. Come in una sala espositiva, nel timo si ritrovano parti di cellule del cuore, dei polmoni, del fegato e del cervello. Vengono attivati geni che di norma non vengono espressi tutti insieme nella stessa cellula.[40]

Questo processo permette di eseguire all'interno del timo una sorta di sfilata di parti cellulari provenienti da tutto il corpo, che in seguito verranno mostrate alle cellule T giunte dal midollo osseo per completare la loro formazione. Se il sistema omicida di una cellula T riconosce una delle parti cellulari mostrategli nel timo, la relativa cellula T riceve l'ordine di suicidarsi.

Ciò permette di capire, durante il *beta test* delle cellule T, se vi è la possibilità che reagiscano a una qualsiasi parte del corpo. Questo meccanismo complesso prende il nome di tolleranza centrale. Fa in modo

che le cellule T autoreattive al corpo non vengano rilasciate dal timo per raggiungere la periferia dell'organismo. Questo processo avviene sia negli uomini che nelle donne, ma con una differenza sostanziale. Le donne usano meno il gene AIRE rispetto agli uomini. Perché?

Dopo la pubertà, nelle donne un estrogeno chiamato estradiolo riduce la funzione del gene AIRE, rendendolo molto meno attivo. Senza un AIRE attivo, nel timo viene rappresentato un numero di geni del corpo inferiore.

Ma allora perché tante femmine lanciano un attacco immunologico contro se stesse?

Nelle donne le cellule T che normalmente riceverebbero l'ordine di suicidarsi per evitare che attacchino il corpo vengono risparmiate e non muoiono. Questa lacuna nell'addestramento delle cellule T delle donne implica che un numero maggiore di cellule passi la selezione ed esca dal timo.

Il prezzo da pagare per un sistema immunitario molto attivo è un fenomeno simile al fuoco amico: talvolta il corpo delle donne pensa di essere attaccato da microbi quando in realtà non è così.

Io la chiamo la difesa di Cappuccetto Rosso: se il lupo è un microbo travestito da nonna, meglio uccidere qualche nonna che rischiare di farsi ingannare da un lupo. Per attuare questa strategia il nostro corpo tiene in vita delle cellule T che possono puntare alle nostre stesse cellule e tessuti. Queste cellule T vengono tenute solo nell'eventualità che vi sia un patogeno in grado di aggirare il sistema immunitario perché appare identico a una parte del nostro corpo, pur non essendolo.

È fondamentale che il nostro sistema immunitario adotti la difesa di Cappuccetto Rosso per combattere i microbi particolarmente abili a modificare il proprio aspetto esteriore. Succede tutti gli inverni con le

varie forme di influenza. Il virus dell'influenza cambia continuamente aspetto per schivare le nostre memorie e difese immunologiche. Così il nostro corpo deve stare sempre in guardia. Per questo motivo, anche chi non è affetto da una malattia autoimmune ha sempre qualche cellula T rivolta contro il proprio corpo. Così il corpo si assicura che non ci sia un nuovo lupo travestito da nonna acquattato da qualche parte, pronto ad avventarsi.

Dal timo le donne rilasciano un numero più elevato di cellule T che dirigeranno poi l'attenzione sul loro corpo. Pertanto è molto più probabile che le cellule T delle femmine genetiche attacchino qualcosa che assomigli al corpo – come un lupo travestito – o, purtroppo, il corpo stesso. La capacità di uccidere i lupi travestiti da nonna è molto positiva. Ogni tanto, però, le cellule T delle donne purtroppo uccidono una nonna innocente invece di un lupo vestito come lei. Se questo accade spesso, si sviluppa una malattia autoimmune come il lupus.

Gli influssi ormonali possono spiegare inoltre perché l'incidenza di malattie autoimmuni nelle ragazze arrivi a una drastica svolta dopo la pubertà, quando aumenta il livello di ormoni sessuali come gli estrogeni. Benché il lupus sia raro prima della pubertà, in età prepuberale il rapporto è di due femmine per ogni maschio; dopo, schizza a nove femmine per ogni maschio. Questa tendenza si osserva non soltanto nel lupus ma anche nella sclerosi multipla.

Eppure gli effetti degli estrogeni non sono chiarissimi. Gli estrogeni possono avere effetti diversi in base all'entità della loro presenza nel corpo. Se il loro numero è basso, possono stimolare il sistema immunitario; ma in concentrazioni più alte possono interrompere o reprimere un attacco immunitario.

Nei maschi accade l'inverso.

Dopo la pubertà, nei maschi, vi è un aumento di una forma di testosterone chiamato diidrotestosterone, che rende l'AIRE presente nel timo molto più attivo. In virtù di questa attivazione dell'AIRE le cellule T dei maschi genetici sono soggette a un addestramento più brutale e rigoroso nell'esposizione cellulare del timo rispetto a quelle femminili.

Viene fatto morire un numero molto più alto di cellule T che avrebbero riconosciuto le cellule del corpo come estranee. Ciò va a vantaggio del lupo, perché un lupo travestito da nonna non verrebbe attaccato da una cellula T. Per questo motivo le cellule T dei maschi sono ancora più tolleranti, da un punto di vista immunologico.

L'aspetto negativo, per gli uomini, è che molti lupi vestiti da nonna passano inosservati, il che li rende più deboli sul versante immunologico. D'altro canto, per questa stessa ragione non contraggono malattie autoimmuni con la stessa frequenza delle donne. Il loro sistema immunitario non è così accanito.

Esistono altre possibili cause dell'oneroso fardello che alle donne tocca accollarsi in virtù della loro superiorità genetica. Secondo alcuni studi, per esempio, le pazienti con malattie autoimmuni hanno un'inattivazione distorta di uno dei cromosomi X. Questa distorsione asimmetrica di un cromosoma X rispetto all'altro nella sala espositiva della ghiandola timica renderebbe le cellule T di una donna più critiche verso il proprio corpo. Ciò comporterebbe un addestramento inadeguato delle cellule T al cromosoma X sottorappresentato nel timo. Se vi fosse una distorsione dell'X in altri tessuti o organi del corpo, potrebbe verificarsi un conflitto nel caso in cui le cellule T lo riconoscano come estraneo.

Ancora non sappiamo, però, se l'inattivazione dell'X deviata verso un cromosoma X, che può verificarsi soltanto nelle femmine genetiche, sia una causa o un effetto dell'autoimmunità.[41] Esiste anche la possibilità che

alcuni geni sfuggano all'inattivazione dell'X silenziato, situazione altrettanto problematica. Ricordiamo che circa il 23 per cento dei geni presenti sul cromosoma X che ritenevamo silenziati in realtà non lo sono. Esistono poi degli estrogeni che stimolano la secrezione di citochine da parte dei linfociti e promuovono la sopravvivenza di cellule T e B autoreattive, che poi attaccano il loro stesso corpo. Alle differenze tra il sistema immunitario maschile e femminile concorrono numerosi meccanismi complessi.

L'autoimmunità o autoreattività è sempre la sfida più grande per il sistema immunitario adattativo. Ma, parlando di donne e autoimmunità, il quadro non è del tutto negativo. Questo rischio più elevato di sviluppare patologie autoimmuni può anche riservare loro qualche vantaggio, e non solo per quanto riguarda l'uccisione dei microbi. Può persino rendere le cellule immunitarie femminili più efficaci nel contrastare il cancro.

A mio parere, bersagliare una cellula cancerosa è una forma di autoimmunità. Le donne sono più resistenti e più incisive degli uomini nella lotta contro certi tipi di cancro: io ritengo che questa sia un'importante estensione del loro privilegio immunitario.

In milioni di anni i nostri geni hanno trovato soluzioni creative per indirizzare l'operatività delle cellule verso il bene del corpo. Nella cicatrizzazione di una ferita il processo di crescita cellulare va seguito con attenzione: le numerose verifiche della crescita cellulare contribuiscono a tenere tutte le cellule sotto controllo. Ma più si è avanti con l'età più è probabile che uno di questi meccanismi di controllo della crescita si danneggi. Il cancro è il risultato della crescita incontrollata di cellule ribelli. Proprio per questo spesso è una conseguenza inevitabile dell'invecchiamento.

Gli uomini sono più soggetti a contrarre il cancro e anche a morirne. Stando ai dati raccolti dall'American Cancer Society, nei maschi il rischio di contrarre il cancro è superiore del 20 per cento rispetto alle femmine, ed esiste il 40 per cento in più di possibilità che li conduca alla morte.[42] I dati più recenti sui nuovi casi di cancro divulgati dal programma SEER di sorveglianza, epidemiologia e risultati finali del National Cancer Institute americano illustrano chiaramente questa discrepanza tra i due sessi.[43] Secondo questi dati nelle nuove diagnosi di cancro alla vescica, al colon-retto, ai reni e alla pelvi renale, al fegato, a polmoni e bronchi, al pancreas e al sistema linfatico il numero degli uomini è superiore a quello delle donne.

La spiegazione del perché in generale gli uomini siano più soggetti al cancro rispetto alle femmine genetiche non si limita a fattori puramente comportamentali. Ciò è evidente se si pensa che si riscontra un'incidenza prevalente negli uomini anche nel tipo di leucemia più comune nei bambini, la leucemia linfoblastica acuta (LLA), che colpisce molto di più i maschi rispetto alle femmine.[7*] Va anche detto che non tutti i tipi di cancro che interessano gli organi posseduti da entrambi i sessi sono più comuni negli uomini. Alcuni, come quello al seno e alla tiroide, vengono diagnosticati più spesso alle donne.

Ma in certi tipi di cancro, come il carcinoma alle cellule renali, il rapporto è di due maschi per ogni femmina. In questo caso è stata applicata una rettifica per tenere conto della regione geografica di provenienza, del prodotto interno lordo, dei fattori di rischio ambientale e persino del consumo di tabacco (le differenze tra uomini e donne in passato erano più spiccate perché vi era un maggior consumo negli uomini). Negli Stati Uniti questo vuol dire circa 153 000 nuovi casi di cancro in più all'anno negli uomini rispetto alle donne.

Come mai altri animali con un lungo arco vitale, come gli elefanti africani e asiatici, non contraggono il cancro? Sia gli elefanti africani che quelli asiatici hanno copie multiple di un gene chiamato TP53.[44] Normalmente questo gene è un importantissimo regolatore della crescita cellulare e un supporto cruciale per frenare la moltiplicazione delle cellule maligne. In mancanza del TP53 si avrebbe una crescita cellulare illimitata.

Con due copie funzionanti, come nel caso della maggior parte degli esseri umani, c'è una doppia probabilità che questo non accada. Gli elefanti, d'altro canto, dispongono di venti copie supplementari del TP53, quindi una bella scorta. Un elefante che cerca di contrastare il cancro ha diverse opzioni a disposizione.

Non sappiamo esattamente come o perché gli elefanti ereditino tante copie del gene oncosoppressore TP53 né se funzionino tutte oppure no, ma è probabile che sia in rapporto alle loro enormi dimensioni e al loro incredibile numero di cellule, circa cento volte superiore a quello degli esseri umani.

Ma con un numero superiore di cellule aumentano anche le possibilità di contrarre il cancro. Più cellule si hanno, maggiore è la probabilità che una di loro decida di trasformarsi. Basta una sola cellula per distruggere l'intero sistema di interconnessioni. Perciò è utile avere tante copie supplementari di TP53 in ogni cellula. In questo modo si ha la garanzia che venga mantenuto l'ordine cellulare in milioni di cellule per decenni.

Gli elefanti hanno inoltre copie supplementari di un gene chiamato LIF, sigla con cui in genetica si indica il fattore di inibizione della leucemia.[8*] Qui la parola chiave è "inibizione", e una di queste copie del LIF, chiamata LIF6, tiene fede al suo nome: su richiesta del TP53, il LIF6 sabota l'apparato cellulare delle cellule malevole, portandole alla morte.[45] È come avere un sistema integrato di chemioterapia contro il cancro disponibile su

richiesta, un fatto molto positivo per un grosso elefante con una lunga vita. Studiare animali come gli elefanti africani e asiatici ci aiuta sempre di più a scoprire come garantire agli esseri umani un trattamento più efficace contro il cancro.

Ora, né le donne né gli uomini hanno coppie multiple dei geni TP53 e LIF. Ma alle femmine si presenta un'occasione per sfuggire alla tradizionale via di sviluppo del cancro. Le donne hanno dei geni oncosoppressori che sfuggono all'inattivazione dell'X,[9*] ovvero i sei geni oncosoppressori che si trovano sul cromosoma X. Invece delle copie multiple di TP53 e LIF degli elefanti, tutte le femmine XX hanno copie multiple funzionanti di questi oncosoppressori.[46]

Quando, nel corso della vita, questi geni mutano, la probabilità di sviluppare un cancro aumenta notevolmente, specie nei maschi. Ciò è dovuto al fatto che i maschi ne hanno soltanto una copia in ciascuna delle loro cellule, mentre le femmine ne hanno sempre due in ogni cellula. I maschi non hanno gli oncosoppressori dell'X inattivato; le femmine sì.[10*] Nella prevenzione del cancro le femmine hanno diverse opzioni.

Quando le donne sviluppano un cancro negli organi presenti anche nell'uomo, spesso questo avviene in un'età più avanzata e in maniera meno aggressiva. In certi casi alcuni studi hanno persino evidenziato che le donne rispondono meglio alle cure rispetto agli uomini e, nel complesso, hanno un tasso di sopravvivenza più elevato. Ma il prezzo da pagare per questa maggiore immunità al cancro è un tasso più elevato di quasi tutte le altre malattie autoimmuni.

La prima e la seconda linea del formidabile sistema di difesa contro il cancro delle donne consiste nella cooperazione e nella collaborazione di entrambi i cromosomi X per impedire che una cellula diventi cancerosa, e

in una risposta immunitaria molto più forte per uccidere tutte le cellule che riescono a trasformarsi.

Come uno stato di polizia che prende seri provvedimenti contro ogni forma di dissenso civile, le cellule femminili non sono sempre gentili con il loro corpo: spesso infliggono danni debilitanti, che provocano una miriade di malattie autoimmuni. La produzione di anticorpi più adatti e di cellule T più aggressive non solo aiuta le donne a combattere più efficacemente il cancro, ma garantisce loro la sopravvivenza, aiutandole a superare tutti i tipi di ostacoli patogeni in cui dovessero incorrere.

Quando sono in gioco la vita e la morte, la sopravvivenza e l'estinzione, forse vale la pena di pagare il prezzo della superimmunità.

[1*] Solo centocinquant'anni dopo la morte di Jenner le evidenze fotografiche dimostrarono che la sua teoria sul cuculo assassino era corretta.

[2*] Il vaiolo e il vaiolo vaccino sono veicolati da due tipi diversi ma affini di *Orthopoxvirus*.

[3*] Permane un ampio dibattito sul problema etico dell'impiego di soggetti umani nella sperimentazione clinica che ha condotto allo sviluppo delle procedure di variolizzazione e vaccinazione contro il vaiolo. Il confronto è ancora molto interessante e significativo, benché non si sia raggiunto un consenso.

[4*] Il termine "variolazione" deriva dal latino *varus*, pustola, ed è un sinonimo di innesto o inoculazione.

[5*] La variolazione con il vaiolo può avere l'effetto opposto a quello voluto. Anche con il metodo suttoniano una piccola percentuale dei soggetti variolati con il vaiolo sviluppava un'infezione conclamata mortale.

[6*] Esistono molti tipi diversi di cellule T. Alcune puntano alle cellule cancerose e alle cellule infettate dai virus. Secondo una nuova ricerca, vi sono anche dei tipi specializzati, come le cellule T

ϒδ , che potrebbero essere direttamente in grado di uccidere i batteri.

[7*] Non tutte le leucemie infantili colpiscono prevalentemente i maschi. Alcuni tipi meno comuni come la leucemia mieloide acuta (LMA) sono equamente distribuiti tra maschi e femmine.

[8*] Come per le copie supplementari del gene TP53 trovate negli elefanti, non è ancora chiaro se tutte le copie supplementari del LIF siano pienamente funzionanti.

[9*] Tra i geni che sfuggono all'inattivazione presenti nell'x inattivato o "silenziato" delle femmine XX vi sono i sei geni oncosoppressori: ATRX, CNKSR2, DDX3X, KDM5C, KDM6A e MAGEC3.

[10*] I maschi possono avere geni simili sul cromosoma Y, ma questi non sembrano garantire loro gli stessi benefici in termini di prevenzione del cancro.

[1] A.J. Ghio, *Particle Exposure and the Historical Loss of Native American Lives to Infections*, "American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine", 195(2017), n. 12, p. 1673; S.N. Shchelkunov, *Emergence and Reemergence of Smallpox: The Need for Development of a New Generation Smallpox Vaccine*, "Vaccine", 29(2011), suppl. 4, pp. D49-D53; E.A. Voigt, R.B. Kennedy, G.A. Poland, *Defending against Smallpox: A Focus on Vaccines*, "Expert Review of Vaccines", 15(2016), n. 9, pp. 1197-1211.

[2] Per approfondire questo tema, vedi F. Fenner, D.A. Henderon, I. Arita, Z. Ježek, I.D. Ladnyi, *Smallpox and Its Eradication*, World Health Organization, Genève 1988; J.W. Hopkins, *The Eradication of Smallpox: Organizational Learning and Innovation in International Health*, Westview Press, Boulder 1989.

[3] S. Reardon, *Infectious Diseases: Smallpox Watch*, "Nature", 509(2014), n. 7498, pp. 22-24.

[4] Per saperne di più sul grande successo dell'OMS nell'eradicazione completa del vaiolo nel mondo, vedi World Health Organization, *The Smallpox Eradication Programme – SEP (1966-1980)*, disponibile all'indirizzo [bit.ly/2XAYEQz].

[5] E. D'Amelio, S. Salemi, R. D'Amelio, *Anti-Infectious Human Vaccination in Historical Perspective*, "International Reviews of Immunology", 35(2016), n. 3, pp. 260-290; I. Hajj Hussein, N. Chams, S. Chams, S. El Sayegh, R. Badran, M. Raad, A. Gerges-Geagea, A. Leone, A. Jurjus, *Vaccines Through Centuries: Major Cornerstones of Global Health*, "Frontiers in Public Health", 3(2015), p. 269.

[6] S. Riedel, *Edward Jenner and the History of Smallpox and Vaccination*, "Proceedings (Baylor University Medical Center)", 18(2005), n. 1, pp. 21-25.

[7] C.R. Damaso, *Revisiting Jenner's Mysteries, the Role of the Beaugency Lymph in the Evolutionary Path of Ancient Smallpox Vaccines*, "The Lancet Infectious Diseases", 18(2018), n. 2, pp. E55-E63.

[8] E.M. Mucker, C. Hartmann, D. Hering, W. Giles, D. Miller, R. Fisher, J. Huggins, *Validation of a Pan-Orthopox Real-Time PCR Assay for the Detection and Quantification of Viral Genomes from Nonhuman Primate Blood*, "Virology Journal", 14(2017), n. 1, p. 210.

[9] Per maggiori informazioni sul dibattito in merito al problema etico di impiegare soggetti umani per la ricerca, vedi: H. Davies, *Ethical Reflections on Edward Jenner's Experimental Treatment*, "Journal Medical Ethics", 33(2007), n. 3, pp. 174-176.

[10] S. Riedel, *Edward Jenner and the History of Smallpox and Vaccination*, "Proceedings (Baylor University Medical Center)", 18(2005), n. 1, pp. 21-25.

[11] A.B. Jenson, S.J. Ghim, J.P. Sundberg, *An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae (or Cow-Pox. 1798)*, "Experimental Dermatology", 25(2016), n. 3, pp. 178-180.

[12] Per ulteriori informazioni su Jenner, vedi London School of Hygiene and Tropical Medicine, *Edward Jenner (1749-1823)*, disponibile all'indirizzo [bit.ly/3nGEaAz].

[13] A. Rusnock, *Catching Cowpox: The Early Spread of Smallpox Vaccination, 1798-1810*, "Bulletin of the History of Medicine", 83(2009), n. 1, pp. 17-36.

[14] G. Dinc, Y.I. Ulman, *The Introduction of Variolation "A La Turca" to the West by Lady Mary Montagu and Turkey's Contribution to This*, "Vaccine", 25(2007), n. 21, pp. 4261-4265; J. Rathbone, *Lady Mary Wortley Montague's Contribution to the Eradication of Smallpox*, "The Lancet", 347(1996), n. 9014, p. 1566.

[15] D. Barnes, *The Public Life of a Woman of Wit and Quality: Lady Mary Wortley Montagu and the Vogue For Smallpox Inoculation*, "Feminist Studies", 38(2012), n. 2, pp. 330-362; R.A. Weiss, J. Esparza, *The Prevention and Eradication of Smallpox: A Commentary on Sloane (1755) "An Account of Inoculation"*, "Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences", 370(2015), n. 1666.

[16] G. Dinc, Y.I. Ulman, *The Introduction of Variolation "A La Turca" to the West by Lady Mary Montagu and Turkey's Contribution to This*, "Vaccine", 25(2007), n. 21, pp. 4261-4265; B.J. Simmons, L.A. Falto-Aizpurua, R.D. Griffith, K. Nouri, *Smallpox: 12 000 Years from Plagues to Eradication: A Dermatologic Ailment Shaping the Face of Society*, "Journal of American Medical Association Dermatology", 151(2015), n. 5, p. 521.

[17] K.L. Flanagan, A.L. Fink, M. Plebanski, S.L. Klein, *Sex and Gender Differences in the Outcomes of Vaccination Over the Life Course*, "Annual Review of Cell and Developmental Biology", 33(2017), pp. 577-599; S.L. Klein, A. Pekosz, *Sex-Based Biology and the Rational Design of Influenza Vaccination Strategies*, "The Journal of Infectious Diseases", 3(2014), pp. S114-S119.

[18] R.A. Weiss, J. Esparza, (2015). *The Prevention and Eradication of Smallpox: A Commentary on Sloane (1755) "An Account of Inoculation"*, "Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences", 370, p. 1666.

[19] A.F. Stone, W.D. Stone, *Lady Mary Wortley Montagu: Medical and Religious Controversy Following Her Introduction of Smallpox Inoculation*, "Journal of Medical Biography", 10(2002), n. 4, pp. 232-236.

[20] R.A. Weiss, J. Esparza, *The Prevention and Eradication of Smallpox: A Commentary on Sloane (1755) "An Account of Inoculation"*, "Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences", 370(2015), n. 1666.

[21] Anche in assenza di una formazione medica o scientifica, Sutton variolò migliaia di persone contro il vaiolo e compì interessanti osservazioni. Per un approfondimento sullla sua affascinante storia, vedi A. Boylston, *Daniel Sutton, a Forgotten 18th Century Clinician Scientist*, "Journal of the Royal Society of Medicine", 105(2012), n. 2, pp. 85-87.

[22] R.A. Weiss, J. Esparza, *The Prevention and Eradication of Smallpox: A Commentary on Sloane (1755) "An Account of Inoculation"*, "Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences", 370(2015), n. 1666.

[23] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, *Molecular Biology of the Cell*, Garland Science, New York 20024; J. Li, W. Yin, Y. Jing, D. Kang, L. Yang, J. Cheng, Z. Yu, Z. Peng, X. Li, Y. Wen, X. Sun, B. Ren, C. Liu, *The Coordination between B Cell Receptor Signaling and the Actin Cytoskeleton during B Cell Activation*, "Frontiers in Immunology", 9(2019), p. 3096.

[24] S.L. Klein, A. Pekosz, *Sex-Based Biology and the Rational Design of Influenza Vaccination Strategies*, "The Journal of Infectious Diseases", 3(2014), pp. S114-S119; S.L. Klein, I. Marriott, E.N. Fish, *Sex-Based Differences in Immune Function and Responses to Vaccination*, "Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene", 109(2015), n. 1, pp. 9-15.

[25] A. Nalca, E.E. Zumbrun, *ACAM2000: The New Smallpox Vaccine for United States Strategic National Stockpile*, "Drug Design, Development and Therapy", 4(2010), pp. 71-79; L.P. Nagata, C.R. Irwin, W.G. Hu, D.H. Evans, *Vaccinia-Based Vaccines to Biothreat and Emerging Viruses*, "Biotechnology & Genetic Engineering Reviews", 34(2018), n. 1, pp. 107-121; B.W. Petersen, I.K. Damon, C.A. Pertowski, D. Meaney-Delman, J.T. Guarnizo, R.H. Beigi, K.M. Edwards, M.C. Fisher, S.E. Frey, R. Lynfield, R.E. Willoughby, *Clinical Guidance for Smallpox Vaccine Use in a Postevent Vaccination Program*, "MMWR Recommendations and Reports", 64(2015), n. RR-02, pp. 1-26; M. Habeck, *UK Awards Contract for Smallpox Vaccine*, "The Lancet Infectious Diseases", 2(2002), n. 6, p. 321; L.V. Stamm, *Smallpox Redux?*, "Journal of American Medical Association Dermatology", 151(2015), n. 1, pp. 13-14; I. Wiser, R.D. Balicer, D. Cohen, *An Update on Smallpox Vaccine Candidates and Their Role in Bioterrorism Related Vaccination Strategies*, "Vaccine", 25(2007), n. 6, pp. 976-984.

[26] Per saperne di più sulla storia della peste nera, che affronto nel dettaglio, vedi il mio precedente libro: S. Moalem, J.M. Prince, *Survival of the Sickest: A Medical Maverick Discovers Why We Need Disease*, William Morrow, New York 2007.

[27] Molti patogeni batterici e fungini che infettano gli esseri umani e gli animali provocando malattie contano sulla disponibilità e sull'acquisizione del ferro metallico. Notiamo che molti di questi microbi o simili infettano anche piante, insetti e altre specie di vertebrati. Per ulteriori informazioni e per un elenco di altri organismi batterici la cui patogenicità dipende dal ferro, vedi i seguenti articoli: S. Moalem, E.D. Weinberg, M.E. Percy, *Hemochromatosis and the Enigma of Misplaced Iron: Implications for Infectious Disease and Survival*, "BioMetals", 17(2004), n. 2, pp. 135-139; V.I. Holden, M.A. Bachman, *Diverging Roles of Bacterial Siderophores during Infection*, "Metallomics", 7(2015), n. 6, pp. 986-995; K.V. Lyles, Z. Eichenbaum, *From Host Heme to Iron: The Expanding Spectrum of Heme Degrading Enzymes Used by Pathogenic Bacteria*, "Frontiers in Cellular and Infection Microbiology", 8(2018), p. 198; T. Nevitt, *War-Fe-Re: Iron at the Core of Fungal Virulence and Host Immunity*, "BioMetals", 24(2011), n. 3, pp. 547-558; A. Rakin, L. Schneider, O. Podladchikova, *Hunger for Iron: the Alternative Siderophore Iron Scavenging Systems in Highly Virulent Yersinia*, "Frontiers in Cellular and Infection Microbiology", 2(2012), p. 151.

[28] R.D. Perry, J.D. Fetherston, *Yersiniabactin Iron Uptake: Mechanisms and Role in Yersinia Pestis Pathogenesis*, "Microbes and Infection", 13(2011), n. 10, pp. 808-817.

[29] A. Berglöf, J.J. Turunen, O. Gissberg, B. Bestas, K.E. Blomberg, C.I. Smith, *Agammaglobulinemia: Causative Mutations and Their Implications for Novel Therapies*, "Expert Review of Clinical Immunology", 9(2013), n. 12, pp. 1205-1221.

[30] M. Souyris, C. Cenac, P. Azar, D. Daviaud, A. Canivet, S. Grunenwald, C. Pienkowski, J. Chaumeil, J.E. Mejía, J.C. Guéry, *TLR7 Escapes X Chromosome Inactivation in Immune Cells*, "Science Immunology", 3(2018), n. 19.

[31] Per saperne di più sulla vita di David Vetter, vedi i seguenti articoli: L.J. Berg, *The "Bubble Boy" Paradox: An Answer that Led to a Question*, "The Journal of Immunology", 181(2008), n. 9, pp. 5815-5816; S.A. Hollander, E.J. Hollander, *The Boy in the Bubble and the Baby with the Berlin Heart: The Dangers of "Bridge to Decision" in Pediatric Mechanical Circulatory Support*, "Artificial Organ Research and Development Journal", 64(2018), n. 6, pp. 831-832. Si può trovare un elenco di articoli e di altri materiali sulla sua storia e la sua malattia anche sul sito web della Immune Deficiency Foundation, disponibile all'indirizzo [bit.ly/35y3N04].

[32] S.L. Klein, A. Pekosz, *Sex-Based Biology and the Rational Design of Influenza Vaccination Strategies*, "The Journal of Infectious Diseases", 3(2014), pp. S114-S119.

[33] V. Rider, N.I. Abdou, B.F. Kimler, N. Lu, S. Brown, B.L. Fridley, *Gender Bias in Human Systemic Lupus Erythematosus: A Problem of Steroid Receptor Action?*, "Frontiers in Immunology", 9(2018), p. 611.

[34] D.E. Thomas, *The Lupus Encyclopedia: A Comprehensive Guide for Patients and Families*, Johns Hopkins University Press, Baltimore 2014.

[35] Per ulteriori informazioni sulle malattie autoimmuni, vedi il sito web dell'agenzia, disponibile all'indirizzo [bit.ly/39tTr2l].

[36] R.C. Chiaroni-Clarke, J.E. Munro, J.A. Ellis, *Sex Bias in Paediatric Autoimmune Disease – Not just about Sex Hormones?*, "Journal of Autoimmunity", 69(2016), pp. 12-23; G.S. Firestein, R.C. Budd, S.E. Gabriel, I.B. McInnes, J.R. O'Dell, *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*, Elsevier, New York 2017.

[37] I.R. Mackay, *Travels and Travails of Autoimmunity: A Historical Journey from Discovery to Rediscovery*, "Autoimmunity Reviews", 9(2010), n. 5, pp. A251-A258; A.M. Silverstein, *Autoimmunity versus Horror Autotoxicus: The Struggle for Recognition*, "Nature Immunology", 2(2001), n. 4, pp. 279-281.

[38] A. Cruz-Adalia, G. Ramirez-Santiago, C. Calabia-Linares, M. Torres-Torresano, L. Feo, M. Galán-Díez, E. Fernández-Ruiz, E. Pereiro, P. Guttmann, M. Chiappi, G. Schneider, J.L. Carrascosa, F.J. Chichón, G. Martínez Del Hoyo, F. Sánchez-Madrid, E. Veiga, *T Cells Kill Bacteria Captured by Transinfection from Dendritic Cells and Confer Protection in Mice*, "Cell Host & Microbe", 15(2014), n. 5, pp. 611-622; A. Cruz-Adalia, E. Veiga, *Close Encounters of Lymphoid Cells and Bacteria*, "Frontiers in Immunology", 7(2016), p. 405.

[39] S.R. Daley, C. Teh, D.Y. Hu, A. Strasser, D.H.D. Gray, *Cell Death and Thymic Tolerance*, "Immunological Review", 277(2017), n. 1, pp. 9-20; N. Kurd, E.A. Robey, *T-Cell Selection in the Thymus: A Spatial and Temporal Perspective*, "Immunological Review", 271(2016), 1, pp. 114-126; X. Xu, S. Zhang, P. Li, J. Lu, Q. Xuan, Q. Ge, *Maturation and Emigration of Single-Positive Thymocytes*, "Clinical and Developmental Immunology", (2013).

[40] S. Berrih-Aknin, R. Le Panse, N. Dragin, *AIRE: A Missing Link to Explain Female Susceptibility to Autoimmune Diseases*, "Annals of the New York Academy of Sciences", 1412(2018), n. 1, pp. 21-32; N. Dragin, J. Bismuth, G. Cizeron-Clairac, M.G. Biferi, C. Berthault, A. Serraf, R. Nottin, D. Klatzmann, A. Cumano, M. Barkats, R. Le Panse, S. Berrih-Aknin, *Estrogen-Mediated Downregulation of AIRE Influences Sexual Dimorphism in Autoimmune Diseases*, "Journal of Clinical Investigation", 126(2016), n. 4, pp. 1525-1537; G.A. Passos, C.A. Speck-Hernandez, A.F. Assis, D.A. Mendes-da-Cruz, *Update on Aire and Thymic Negative Selection*, "Immunology", 153(2018), n. 1, pp. 10-20; M.L. Zhu, P. Bakhru, B. Conley, J.S. Nelson, M. Free, A. Martin, J. Starmer, E.M. Wilson, M.A. Su, *Sex Bias in CNS Autoimmune Disease Mediated by Androgen Control of Autoimmune Regulator*, "Nature Communication", 7(2016), p. 11350.

[41] N. Ishido, N. Inoue, M. Watanabe, Y. Hidaka, Y. Iwatani, *The Relationship between Skewed X Chromosome Inactivation and the Prognosis of Graves' and Hashimoto's Diseases*, "Thyroid", 25(2015), n. 2, pp. 256-261; S.B. Kanaan, O.E. Onat, N. Balandraud, G.V. Martin, J.L. Nelson, D.F. Azzouz, I. Auger, F. Arnoux, M. Martin, J. Roudier, T. Ozcelik, N.C. Lambert, *Evaluation of X Chromosome Inactivation with Respect to HLA Genetic Susceptibility in Rheumatoid Arthritis and Systemic Sclerosis*, "PLOS One", 11(2016), n. 6, p. E0158550; M.J. Simmonds, F.K. Kavvoura, O.J. Brand, P.R. Newby, L.E. Jackson, C.E. Hargreaves, J.A. Franklyn, S.C. Gough, *Skewed X Chromosome Inactivation and Female Preponderance in Autoimmune Thyroid Disease: An Association Study and Meta-Analysis*, "The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism", 99(2014), n. 1, pp. E127-E131.

[42] R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal, *Cancer Statistics, 2017*, "CA: A Cancer Journal for Clinicians", 67(2017), n. 1, pp. 7-30.

[43] Per un elenco completo dei tipi di cancro e della relativa incidenza, vedi il sito web del programma SEER di sorveglianza, epidemiologia e risultati finali del National Cancer Institute americano, disponibile all'indirizzo [bit.ly/35T0SiX].

[44] L.M. Abegglen, A.F. Caulin, A. Chan, K. Lee, R. Robinson, M.S. Campbell, W.K. Kiso, D.L. Schmitt, P.J. Waddell, S. Bhaskara, S.T. Jensen, C.C. Maley, J.D. Schiffman, *Potential Mechanisms for Cancer Resistance in Elephants and Comparative Cellular Response to DNA Damage in Humans*, "Journal of American Medical Association", 14(2015), n. 17, pp. 1850-1860.

[45] J.M. Vazquez, M. Sulak, S. Chigurupati, V.J. Lynch, *A Zombie LIF Gene in Elephants Is Upregulated by TP53 to Induce Apoptosis in Response to DNA Damage*, "Cell Reports", 24(2018), n. 7, pp. 1765-1776.

[46] A. Dunford, D.M. Weinstock, V. Savova, S.E. Schumacher, J.P. Cleary, A. Yoda, T.J. Sullivan, J.M. Hess, A.A. Gimelbrant, R. Beroukhim, M.S. Lawrence, G. Getz, A.A. Lane, *Tumor-Suppressor Genes that Escape from X-Inactivation Contribute to Cancer Sex Bias*, "Nature Genetics", 49(2017), n. 1, pp. 10-16; K. Wainer Katsir, M. Linial, *Human Genes Escaping X-Inactivation Revealed by Single Cell Expression Data*,

"BMC Genomics", 20(2019), n. 1, p. 201; L. Carrel, C.J. Brown, *When the Lyon(ized Chromo-Some) Roars: Ongoing Expression from an Inactive X Chromosome*, "Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences", 372(2017), n. 1733.

6

Benessere

Perché la salute delle donne è diversa da quella degli uomini

La pratica medica è basata su ricerche condotte principalmente su cellule maschili, animali di sesso maschile e soggetti maschi.[1] Di conseguenza, rispetto ai fattori decisivi per la salute e per il benessere, conosciamo meglio gli uomini. Salvo qualche eccezione, il trattamento clinico riservato alle donne è identico a quello degli uomini.[1*]

Nella pratica clinica permane uno scarso interesse per le differenze tra i sessi. Ciò è dovuto per lo più al fatto che la comunità dei medici ignora la profonda specificità cromosomica delle femmine genetiche. Non si era capito che le cellule femminili fossero in grado di cooperare sul piano genetico e che le donne sfruttassero il potere del loro cromosoma x silenziato in tutte le loro cellule. Poi, naturalmente, c'è la questione del privilegio immunitario innato nelle donne, grazie a cui sono più adatte a contrastare tanto le infezioni quanto il cancro. Se oggi sappiamo che per questo privilegio le donne pagano il prezzo di una maggiore incidenza di malattie autoimmuni, è impossibile negare la forza e la versatilità genetica intrinseca data alle donne dai loro due cromosomi x. Tutte queste differenze fondamentali sono ancora sottostimate nello sviluppo, nella sperimentazione e nell'applicazione di terapie mediche innovative.

Io stesso ho scoperto quanto fosse profondo questo divario nelle fasi iniziali di sviluppo del mio primo antibiotico volto a combattere microorganismi supervirus multifarmacoresistenti come lo *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina. Per anni, prima di sperimentare un

farmaco o una terapia sugli esseri umani, i ricercatori, come richiesto da agenzie governative quali la Food and Drug Administration americana, devono condurre una fase di ricerca preclinica, in cui vengono impiegati cellule e animali per produrre evidenze sull'efficacia e la sicurezza del trattamento proposto.

Per metalli come lo zinco e il ferro vi è una differenza nel fabbisogno del corpo maschile e di quello femminile.[2*] [2] Poiché alcuni dei miei composti antibiotici erano a base di metallo, volevo verificare, nello specifico, se emergessero divergenze sperimentali nei risultati dei topi maschio e femmina.

Come ho accennato nell'introduzione, il problema era che non riuscivo a trovare facilmente topi femmina. Rimasi perplesso quando scoprii che di norma in questi primi esperimenti sui modelli di infezione venivano usati solo topi maschio.

In effetti, nel lontano 1987, la Food and Drug Administration pubblicò un documento che forniva delle linee guida sull'uso di animali di ambo i sessi negli esperimenti clinici per gli scienziati che richiedevano l'approvazione di un nuovo farmaco o trattamento.[3] Il documento stabiliva quanto segue: «Negli studi preclinici sulla sicurezza del farmaco per prodotti rivolti a entrambi i sessi dovranno essere inclusi animali di entrambi i sessi».[4] Il problema è che si trattava di un'indicazione più che di una norma, perciò per ottenere l'approvazione di un farmaco dall'agenzia non era obbligatorio seguirla.

Capii che per assicurarmi un pari numero di topi di ambo i sessi per i miei studi avrei dovuto effettuare un ordine speciale di topi femmina, perché all'epoca la maggior parte delle strutture che allevavano animali per le ricerca non ne avevano di già pronti per l'uso. Quando, per la prima volta, compresi che era insolito richiedere topi femmina, mi resi conto che

nella ricerca preclinica la maggior parte dei miei colleghi usava solo i maschi.

Ordinando topi femmine avrei dovuto rimandare di molti mesi l'avvio del mio esperimento, con un conseguente ritardo sulla mia tabella di marcia. Oggi rimpiango di non aver aspettato. Anni dopo, quando finalmente nei miei studi preclinici sui topi inclusi sia i maschi sia le femmine, scoprii che i risultati erano diversi. Quel risultato differenziale mi costrinse a ripensare e riadattare alcune delle strategie di progettazione del farmaco successive. In base alla mia esperienza penso che forse allora i risultati ottenuti dagli scienziati che hanno impiegato solo topi maschio nelle primissime ricerche farmacologiche siano in grado di offrire una previsione accurata dei risultati clinici solo in metà dei casi.

Includere i topi femmina nella ricerca preclinica, tuttavia, potrebbe non risolvere del tutto il problema. La maggior parte dei topi femmina impiegati oggi nella ricerca viene fatta riprodurre per endogamia per molte generazioni. Ciò significa che, diversamente dalle femmine degli esseri umani, che hanno due cromosomi x molto diversi in tutte le loro cellule, i topi femmina endogamici hanno due cromosomi x identici (il che, in effetti, li rende molto simili ai maschi, dal punto di vista genetico). Ne consegue che i topi femmina endogamici non possiedono la stessa diversità genetica delle femmine degli esseri umani o dei topi femmina non endogamici, e non beneficiano nella stessa misura della cooperazione genetica. Perciò, anche se cominciassimo a impiegare più topi femmina nella ricerca, dovremmo considerare questa importante postilla.

Solo in tempi relativamente recenti la ricerca clinica ha iniziato a tenere conto del sesso genetico. Le ricerche sulle nuove applicazioni di farmaci (la prima fase del lungo e arduo processo di approvazione) svolte negli anni ottanta e novanta dimostrarono che, sebbene le donne fossero

incluse nelle sperimentazioni cliniche, nel complesso in molti studi erano ancora numericamente sottorappresentate.[5]

Finalmente, nel 1993, questo squilibrio indusse i National Institutes of Health americani a richiedere che nelle ricerche cliniche da loro finanziate venissero incluse anche le donne.[6] Lo studio più recente ad aver affrontato questo problema, basato su circa 185 000 partecipanti, non ha riscontrato una sottorappresentazione significativa delle donne.[7] Questa è una buona notizia, un passo importante nella giusta direzione. Ma, poiché quasi tutte le ricerche mediche precedenti di fatto trascuravano le differenze tra i sessi, resta ancora molto da fare.

Anche con l'inclusione delle donne nelle sperimentazioni cliniche, le diversità di sesso e di genere negli studi sui farmaci e sulle procedure mediche non sono ancora state affrontate appieno dai ricercatori. Nelle nuove applicazioni di farmaci approvate dalla Food and Drug Administration, per esempio, non si trovano raccomandazioni sul dosaggio specifiche per sesso. Questo vale anche per i farmaci che vengono metabolizzati ed espulsi in maniera diversa da uomini e donne.

Pensiamo anche all'alcol. L'etanolo è una delle droghe ricreative più diffuse del mondo. In media, le donne metabolizzano l'alcol più lentamente rispetto agli uomini. Ciò significa che le donne, bevendo un bicchiere in più, subiranno più degli uomini gli effetti nocivi del consumo alcolico.

Si potrebbero citare molti altri esempi del differenziale sessuale nel metabolismo dei farmaci. Durante il mio tirocinio medico, mi insegnarono che dovevo prescrivere la stessa dose di sonnifero Ambien (zolpidem) sia agli uomini che alle donne. Perché avrei dovuto scegliere un dosaggio diverso per i due sessi genetici?

Si dà il caso che non operare un distinguo in questo caso possa essere pericoloso. Dopo tanti anni e milioni di prescrizioni, iniziarono a emergere degli studi in cui si dimostrava che le donne erano più sensibili degli uomini agli effetti soporiferi di Ambien. Da qui si arrivò poi a una valutazione della sicurezza del farmaco. I risultati furono del tutto inaspettati.

Infine, ad aprile 2013, la Food and Drug Administration ha riconosciuto che Ambien richiede un dosaggio differente per i due sessi.[8] Prima di quell'annuncio ufficiale pochissimi medici sapevano che le donne metabolizzano più lentamente rispetto agli uomini questa tipologia di farmaci. Per questo, mentre una donna che assumeva la dose di Ambien consigliata si svegliava fiacca e intontita la mattina successiva, un uomo che assumeva la stessa dose di solito si alzava fresco e riposato. Di conseguenza, le nuove linee guida dell'agenzia del farmaco ridussero la dose consigliata per le donne da 10 a 5 milligrammi.[3*]

Su un punto non ci sono dubbi: il corpo dei maschi e quello delle femmine genetiche assorbono, distribuiscono, metabolizzano ed eliminano i farmaci in modo diverso. Persino farmaci da banco come il Tylenol (paracetamolo o acetaminofene), per esempio, vengono rimossi dal corpo maschile con una velocità diversa, superiore addirittura del 22 per cento.[9] Malgrado tutti i progressi compiuti nello studio del genoma umano a partire dal suo sequenziamento all'inizio del secolo scorso, ancora non si comprende quali siano le vie genetiche alla base di questa divergenza tra i sessi.

La branca specialistica che studia il modo in cui il corpo umano gestisce i farmaci è chiamata farmacocinetica. Chi opera in questo campo sa già da tempo che tra i sessi esistono delle differenze di reazione. Tutti i suddetti fattori farmacocinetici (come l'assorbimento e l'eliminazione) possono

aumentare o ridurre la presenza di un farmaco nel corpo, a seconda del sesso genetico di chi li assume. Ciò significa che per uno dei due una certa dose di un farmaco può diventare tossica o velenosa. In altri casi la rapidità con cui un farmaco può essere scomposto o dall'uno o dall'altro sesso può ridurne o annullarne del tutto l'efficacia.

Determinare il profilo di sicurezza ed efficacia preclinica dei farmaci impiegando solo cellule maschili e animali maschi comporta, per le donne, un aumento del rischio di sviluppare una reazione negativa a certi farmaci prescrivibili. Non sempre le sperimentazioni cliniche dei farmaci tengono conto della risposta specifica delle donne, perché sono progettate a partire da conoscenze acquisite in sperimentazioni precliniche in cui è possibile che siano stati usati solo cellule maschili e animali maschi.[10] Se non si includono anche cellule e animali di sesso femminile è perché le agenzie deputate all'approvazione dei farmaci, come la Food and Drug Administration americana, non lo richiedono.

Di conseguenza, la diversa capacità delle donne di gestire certi farmaci spesso non viene testata prima della prescrizione del farmaco in una sperimentazione clinica o dopo l'approvazione del farmaco stesso. Un farmaco per il cuore, per esempio, può mettere una donna in pericolo di vita se si trascura il fatto che la frequenza cardiaca delle donne – il battito e il pompaggio del sangue nel corpo – può essere influenzata da certi farmaci. Alcuni di questi sono stati ritirati dal mercato perché aumentavano il rischio di un'aritmia fatale (come la torsione di punta) nelle donne. Se i primi studi e le sperimentazioni cliniche fossero stati condotti su un pari numero di uomini e donne, forse simili conseguenze si sarebbero potute evitare.

Per molti anni le donne hanno assunto farmaci quali gli antistaminici Seldane (terfenadina) e Prepulsid (cisapride) come rimedio per il bruciore

di stomaco notturno, senza sapere che ogni pillola aumentava il rischio di sconvolgere il loro ritmo cardiaco.[11] Ancora non sappiamo fino a che punto altri farmaci possano avere un impatto deleterio sul cuore delle donne.

Sappiamo però che alle femmine genetiche occorre molto più tempo, per esempio, per smaltire un farmaco per il cuore come la digossina, forse per via della più bassa attività delle uridina-difosfato glucuronosiltransferasi nelle donne.[12] Questi enzimi scompongono molti composti tossici, ma anche molti dei farmaci che assumiamo.

In generale, le femmine hanno un colon trasverso molto più lungo di quello dei maschi. Le donne hanno inoltre una motilità gastrica e un transito intestinale più lenti, per cui qualsiasi cosa mangino impiega più tempo per passare e uscire dall'estremità opposta del tratto digestivo. In pratica, ciò significa che le donne devono aspettare più tempo dopo mangiato per poter assumere un farmaco che andrebbe preso a stomaco vuoto, come l'antiallergico Clarityn (loratadina).[13] In questo modo lo stomaco sarà abbastanza vuoto da poter assorbire efficacemente il farmaco.

A complicare ulteriormente la situazione c'è poi il fatto che alcuni farmaci funzionano nelle donne, ma non negli uomini. Uno di questi è lo Zelnorm (tegaserod), approvato esclusivamente per le donne che soffrono della sindrome dell'intestino irritabile con stipsi perché dimostratosi inefficace negli uomini.[14] Se l'efficacia dello Zelnorm fosse stata testata prima che le donne venissero coinvolte nelle ricerche cliniche, i suoi benefici sulle donne non sarebbero mai stati scoperti.

Analogamente, in una recente riunione del comitato consultivo per la ricerca sulla salute delle donne dei National Institutes of Health americani la dottoressa Louise McCullough, specializzata nella ricerca sull'ictus, è

giunta all'inaspettata conclusione che i risultati delle sue ricerche fossero distorti perché nei topi utilizzati le cellule morte per ischemia avevano ricevuto segnali diversi a seconda che fossero maschi o femmine.[15] Ciò significa che, benché a un livello superficiale sembrassero indistinguibili, le cellule maschili e femminili morivano con modalità ben distinte (un risultato sorprendente, visto che si dava per scontato che le cellule maschili e femminili vivessero e morissero nello stesso modo). Le conclusioni di McCullough spinsero i ricercatori a chiedersi se, dal momento che queste cellule non morivano nello stesso modo, non differissero anche in alcuni processi vitali cellulari di base. McCullough ha scoperto nuovi percorsi di ricerca legati al sesso che potrebbero condurre a trattamenti più efficaci per gli uomini come per le donne.

La nostra comprensione dell'impatto sconvolgente delle differenze tra i sessi in medicina è ancora a uno stato aurorale. Con l'aumentare del numero delle donne nelle sperimentazioni cliniche per nuovi trattamenti farmacologici e la revisione in quest'ottica delle conoscenze mediche del passato, sicuramente arriveremo a una maggiore conoscenza.

Negli anni ho imparato che sulle differenze nell'anatomia dei due sessi c'è ancora molto da scoprire. Finora la maggior parte di noi presumeva che si sapesse praticamente tutto sull'anatomia umana. E questo è in gran parte vero, o almeno lo sarebbe se l'umanità si componesse di soli uomini.

Conobbi Stephanie quando ero all'ultimo anno di medicina. Era una donna sui quarantacinque anni e aveva richiesto una visita per quello che mi descrisse come un problema imbarazzante di cui soffriva da tempo, ma che era diventato più fastidioso dopo la nascita del primo figlio. Quel giorno avrei dovuto indagare sulla storia clinica di Stephanie e sui sintomi attuali.

Il medico di base l'aveva indirizzata da un urologo specializzato nel posizionamento della benderella uretrale. Le era stato suggerito un intervento per incontinenza urinaria da sforzo, la denominazione medica per indicare la perdita non intenzionale di urina quando la vescica è sotto pressione per un colpo di tosse, una risata o uno starnuto. Stephanie voleva rivolgermi delle domande generiche sull'intervento e sui suoi possibili esiti.

Le posi le consuete domande preliminari sui fattori che scatenano le perdite urinarie tipicamente associate all'incontinenza da sforzo. Le sue risposte furono quasi tutte negative. Allora misi da parte il mio elenco di domande e appunti, e chiesi a Stephanie di descrivermi esattamente la sua esperienza.

«Be'... non succede tutte le volte. Ma, se capita, capita sempre mentre faccio sesso con il mio compagno. Verso la fine, appena prima dell'orgasmo, sento lo stimolo della pipì, ed ecco che succede. Mi bagno molto ed è sgradevole. Il mio compagno è comprensivo... Non sembra dargli fastidio, ma dà fastidio a me. La cosa peggiore è che non riesco a fermare il flusso», mi disse.

I suoi sintomi non sembravano quelli dell'incontinenza da sforzo.[16] Né quelli di qualsiasi altro disturbo elencato nel mio questionario cinico. La perdita incontrollata di urina durante il sesso (o incontinenza coitale) può colpire le donne, ma di solito non è associata all'orgasmo, come descritto da Stephanie.

Illustrai il caso di Stephanie al chirurgo, riferendogli tutto ciò che mi aveva raccontato. Lui mi ringraziò per l'anamnesi e mi informò che i sintomi dell'incontinenza urinaria da sforzo possono presentarsi in tantissime forme diverse.

Qualche mese dopo scoprii che Stephanie si era sottoposta all'intervento, senza alcun risultato. Non ne fui sorpreso, perché il tasso di "guarigione" a breve termine di procedure di questo tipo non è mai del 100 per cento, ma si ferma a un più realistico 80 per cento. Eppure non riuscivo a non pensare che nel caso di Stephanie ci fosse dell'altro. Si scoprì che il vero "problema" non era l'incontinenza, ma l'eiaculazione femminile.[17]

Come io stesso ho potuto verificare nella mia formazione ed esperienza clinica, in pratica ancora oggi la medicina tradizionale tace su questo particolare aspetto dell'anatomia e della sessualità femminile. È raro che un medico apprenda qualcosa in quest'ambito nel corso della sua formazione.

Eppure, più di millecinquecento anni fa sia Aristotele che il medico Galeno erano consapevoli della capacità delle donne di produrre un'emissione di "fluido femminile".[18] Molti loro contemporanei ritenevano che si trattasse dell'equivalente del seme maschile e che la gravidanza fosse il risultato della mescolanza di entrambi. Ma da dove veniva questo fluido femminile?

Dalla ghiandola prostatica femminile, naturalmente. Anche questa ghiandola non è una scoperta recente. Nel Seicento, dopo attente dissezioni anatomiche il medico e anatomista olandese Regnier de Graaf scrisse una relazione dettagliata sull'anatomia dei genitali femminili.[19] La relazione comprendeva una descrizione di quella che chiamò "prostata" femminile, da lui assimilata a quella maschile. De Graaf operò persino una distinzione tra il fluido proveniente dalla prostata femminile e le secrezioni vaginali che fungono da lubrificante durante il coito.

Ma De Graaf non fu l'unico a identificare questo attributo anatomico e questa capacità del corpo femminile. L'inglese William Smellie, attivo nel

Settecento, descrisse l'eiaculazione femminile come un «fluido emesso dalla prostata o da una ghiandola analoga» prodotto dalle donne.[20]

Secondo il pensiero medico oggi prevalente, invece, il problema di Stephanie era l'incontinenza. Nessuno ha mai preso in considerazione altre spiegazioni cliniche. Questo fraintendimento si può far risalire al ginecologo scozzese ottocentesco Alexander Skene. Ancora oggi nei manuali di anatomia clinica adottati dai professori e dagli studenti di medicina di tutto il mondo salta agli occhi un'evidente omissione, o forse dovrei dire un'errata denominazione.

Skene identificò una ghiandola piccolissima con aperture minuscole su entrambi i lati dell'uretra, ma gli sfuggiva una cosa: De Graaf aveva descritto quella stessa ghiandola già due secoli prima. Il medico olandese riteneva che la ghiandola rilasciasse il fluido direttamente nell'uretra e, soprattutto, che fosse alla base dell'eiaculazione femminile. Ma gli studi di De Graaf, contrariamente a quelli di Skene, restano ignoti ai più.

Cercando il nome di Skene in un manuale di anatomia clinica, oggi troviamo almeno un paio di pagine dedicate alle "ghiandole di Skene" (non alla prostata femminile).[21] Quindi quelle che ancora oggi chiamiamo ghiandole di Skene altro non sono che la prostata femminile. Skene non aveva una chiara idea della funzione della ghiandola che stava descrivendo né del fatto che la prostata femminile abbia un legame embriologico con quella maschile.

Nel 2001 il Comitato federativo internazionale per la terminologia anatomica ne modificò ufficialmente il nome da "ghiandole di Skene" a "prostata femminile".[22] Non tutte le donne si rendono conto di produrre un fluido dalla prostata, ma una cosa è certa: ogni femmina genetica ne ha una. Oggi sappiamo inoltre che il fluido rilasciato da alcune donne può contenere l'antigene prostatico specifico (PSA) e la fosfatasi acida

prostatica (PAP), che in passato si pensava venissero prodotti esclusivamente dalla prostata maschile.[23]

Eppure, stranamente, nel momento in cui scrivo, molti manuali di medicina non sono stati corretti né aggiornati per riflettere questo cambiamento terminologico, ed è la ragione per cui alcuni medici presumono che l'incontinenza coitale, ovvero il rilascio involontario di urina durante il sesso, sia l'unica spiegazione possibile per qualsiasi fluido estraneo rilasciato durante l'eccitamento femminile.

Oggi, nel XXI secolo, Stephanie è stata curata sulla base di un modello ottocentesco dell'anatomia e della fisiologia femminili ormai superato. Paradossalmente, se la medicina moderna avesse continuato a adottare la descrizione della prostata femminile di De Graaf vecchia di tre secoli, forse i sintomi di Stephanie non sarebbero stati patologizzati e lei non avrebbe subito un intervento inopportuno.

In anni recenti l'esperienza acquisita nel caso di Stephanie mi ha fornito un indizio necessario per trattare un'altra paziente con un disturbo medico apparentemente non correlato. A Samantha, una quarantunenne sana, una clinica di medicina personalizzata aveva prescritto una visita specialistica perché un esame medico completo offerto dal suo nuovo datore di lavoro aveva dato un risultato inspiegabile.

A parte qualche saltuaria emicrania acuta, per cui assumeva il farmaco Treximet (sumatriptan e naprossene), Samantha era sana. Circa sei mesi prima di essere indirizzata da uno specialista, le avevano inserito la spirale senza nessuna complicazione.

A Samantha era stata prescritta una visita specialistica per un errore medico incorso durante il checkup completo. Anche nel migliore sistema di assistenza sanitaria possono verificarsi errori medici più o meno gravi.

La prima volta che era andata in quella clinica, il personale l'aveva erroneamente registrata come maschio, perché Samantha spesso si fa chiamare Sam. Sapevo per esperienza personale che questi equivoci accadono spesso, perché il mio nome, Sharon, è relativamente insolito per un maschio. Ogni volta che vado da un nuovo medico per una visita il personale prepara la stanza per un esame ginecologico, che nel mio caso non è necessario.

Poiché Samantha era stata registrata nello schedario medico della clinica come maschio, quando i suoi campioni di sangue furono inviati al laboratorio di analisi fu ordinata in automatico una batteria di esami del sangue specifici per maschi. A sorpresa, le analisi di Samantha riportavano un livello elevato dell'antigene prostatico specifico. Un livello di PSA inferiore ai 4 nanogrammi per millilitro è considerato normale dalla maggior parte dei medici. Benché oggi vi sia un dibattito aperto sull'impiego del livello di PSA nello screening del cancro alla prostata, con un livello di 43,2 nanogrammi per millilitro (il risultato di Samantha) si raccomanderebbero subito una risonanza e una biopsia della prostata – se Samantha fosse un maschio. Ma, essendo lei una femmina genetica, la medicina moderna esclude che abbia una prostata. Allora perché ha un livello di PSA così alto?

Senza fornirle una chiara spiegazione del suo elevato livello di PSA, le prescrissero un controllo più dettagliato.

L'urologo a cui le consigliai di rivolgersi era specializzato in oncologia urologica e le trovò un adenocarcinoma della ghiandola di Skene, ovvero un cancro alla prostata.[24] L'elevato livello di PSA indicava che Samantha aveva un cancro che non si sviluppa quasi mai nelle femmine genetiche. Di conseguenza, si sottopose a un intervento che fece rientrare il livello di PSA.

Dall'esperienza di Stephanie imparai che le femmine hanno la prostata, checché se ne dica. Dal caso di Samantha, poi, imparai che il fatto di avere una prostata implica che anche le donne possano avere un cancro alla prostata, per quanto raro. Allo stesso modo, prima si pensava che il cancro al seno colpisse solo le femmine, mentre oggi si è arrivati a capire che può essere diagnosticato un cancro al seno a entrambi i sessi genetici.

Quasi mai gli errori medici hanno un lieto fine, ma nel caso di Samantha, fortunatamente, è stato così. L'errore di averla registrata come maschio anziché come femmina nello schedario medico molto probabilmente le ha salvato la vita. Spero davvero che ampliando le nostre conoscenze su ciò che accomuna e ciò che distingue i sessi genetici riusciremo a capire meglio come curare entrambi.

Prima di passare a parlare del futuro della medicina, è il caso di compiere una breve incursione nel suo passato recente spostandoci in Italia, nella città di Bologna. Da più di un millennio gli antichi portici e i passaggi coperti di Bologna offrono rifugio e protezione ai pedoni. Sotto l'impero romano, più di duemila anni fa, la città divenne una fiorente metropoli. Oggi Bologna viene soprannominata "la dotta", "la grassa", "la rossa", per la sua antica università, perché è la patria della mortadella, del ragù e dei tortellini, e per il colore dei mattoni di torri, pozzi e palazzi.

Quando sempre più persone iniziarono a spostarsi in città e sorse la necessità di nuove abitazioni, in assenza di spazi sufficienti per costruirle ex novo vennero ampliate quelle già esistenti, che sconfinarono nelle strade. Il risultato furono quaranta chilometri di portici. Oggi sotto questi portici si riversano migliaia di studenti accorsi da tutta l'Italia per studiare all'Università di Bologna.

Fondata nell'XI secolo, è il più antico istituto di alta istruzione rimasto attivo nel mondo occidentale. Vanta allievi e docenti illustri come

l'inventore della radio, Guglielmo Marconi, e il poeta Dante Alighieri.

Camminando sotto i portici di Bologna, il rosso ferroso dei mattoni mi ricordò perché mi trovassi in Italia. Dovevo tenere una conferenza per illustrare la mia ricerca sul ruolo genetico del ferro nello sviluppo delle malattie umane.

Nello specifico la mia ricerca si concentrava su quella che, allora, era una patologia genetica poco nota chiamata emocromatosi ereditaria.[25] Chi ne è affetto assorbe una quantità eccessiva di ferro dagli alimenti. Il gene associato all'emocromoatosi è l'HFE, collocato sul cromosoma 6.[26]

Ho iniziato a studiare l'emocromatosi più di vent'anni fa, quando in campo medico era considerata una malattia rara. Ma, a dispetto della sua presunta rarità, gli effetti negativi sulla salute di questa particolare patologia genetica si possono prevenire con un trattamento già disponibile. Oggi come allora ho sempre creduto che fosse importante cercare di far conoscere l'emocromatosi per aiutare chi forse non sa di esserne affetto.

Oggi sappiamo che l'emocromatosi è un "killer silenzioso". È provocata da una delle mutazioni più comuni nelle persone di origine occidentale e nordeuropea, e un terzo dei maschi ha almeno una delle due versioni del gene mutato, denominate C282Y e H63D. Con l'accumularsi del ferro nel corpo dei soggetti, lo stress ossidativo induce un processo biologico dannoso di "arrugginimento": chi non si cura diventa una specie di uomo di latta, arrugginendosi dall'interno. Questo processo colpisce molte giunture del corpo e può richiedere un intervento di sostituzione dell'anca. Alla fine alcuni organi come il fegato e il cuore smettono di funzionare perché i danni dell'emocromatosi rendono la vita impossibile.

Alcuni trovano sorprendente che le mutazioni genetiche dell'emocromatosi non siano legate al cromosoma X, benché questa

malattia colpisca di più i maschi. Ciò dipende dal fatto che la maggior parte delle femmine genetiche perde ferro con le mestruazioni o con la gravidanza, due eventi che riducono naturalmente la quantità di ferro presente nel sangue e nel corpo.[27] Per questo motivo, la maggior parte delle donne ha una protezione naturale contro l'emocromatosi. Nelle donne affette, l'insorgenza spesso si verifica dopo la menopausa, perché il ferro in eccesso non viene più perso attraverso le mestruazioni.

Al momento il trattamento per l'emocromatosi prevede sedute cadenzate di flebotomia o sanguinamento, un processo simile al salasso (ma meno pericoloso) che veniva comunemente praticato secoli fa incidendo le vene con una lancetta.[28]

Camminando sotto i portici di Bologna in via dell'Archiginnasio, fui distratto da un poster con l'immagine di un palo del barbiere. Era l'antico simbolo che indicava il luogo in cui, secoli fa, in questa zona barbieri e chirurghi praticavano il salasso. Sorprende che oggi i medici curino i malati di emocromatosi con un processo già disponibile centinaia di anni fa proprio nella stessa strada.

Pensando al sangue, senza accorgermene superai l'ingresso del Palazzo dell'Archiginnasio di Bologna e dovetti tornare indietro. Una volta entrato, ammirai quella che mi sembrava la via di accesso al passato e al futuro della medicina. Gran parte delle nostre conoscenze in campo medico deriva dalle dissezioni di cadaveri praticate qui a Bologna e in altre città italiane come Padova. Questo passaggio anonimo è lo stesso che varcarono molti giganti della medicina delle origini per raggiungere la propria postazione di lavoro.

Procedetti verso il teatro anatomico dell'Archiginnasio, che oggi ospita la riproduzione di una sala spettacolare costruita nel 1637 per ospitare chi giungeva da ogni angolo d'Europa per conoscere gli sviluppi più recenti e

più avanzati della scienza medica del tempo. Il teatro anatomico originario era stato distrutto quasi per intero da una bomba alleata in un raid aereo alla fine della seconda guerra mondiale.

Al centro della riproduzione moderna dell'anfiteatro medievale spicca una lastra di marmo. È lì che con estrema attenzione venivano sezionati i corpi umani, mentre i curiosi osservavano a bocca aperta ciò che accadeva sotto i loro occhi.

Sedendomi su una delle panchine rivolte verso il tavolo anatomico, mi stupii di quanto poco siano cambiate le cose. I vivi hanno ancora molto da imparare dai morti.

Ormai sono anni che non frequento più le sale settorie in cui ho scoperto i segreti del corpo umano. Il mio teatro anatomico non aveva una pannellatura in legno di abete o un'imponente statua seicentesca di Apollo attaccata al soffitto che sorvegliava i lavori. La mia sala aveva un pavimento in linoleum color crema e un corpo seduto su una barella di acciaio inossidabile con la testa sorretta da un ceppo di legno ben stagionato. La vista dalla mia stanza, però, era straordinaria: lo skyline metropolitano di Manhattan.

L'arte della prosezione[4*] e lo studio dell'anatomia umana non sono cambiati nella sostanza, perché non è cambiato il corpo umano. È cambiato invece, e drasticamente, il modo di procurarsi i corpi. Inizialmente i corpi non venivano donati dai vivi per promuovere la ricerca medica. Molti dei corpi qui sezionati in pubblico vennero rubati o acquisiti dopo una decapitazione o un'impiccagione. Poiché i condannati a morte erano per lo più maschi, si disponeva di un maggior numero di cadaveri maschili per la dissezione e lo studio ravvicinato.

Anche se venivano giustiziate meno donne, spesso finivano sul tavolo anatomico anche loro, per esempio quelle morte per complicazioni legate

al parto. Da tutti gli studi anatomici emerge chiaramente la fascinazione dell'epoca per le differenze tra i sessi. Particolare attenzione veniva posta all'anatomia riproduttiva delle donne, specialmente l'utero.

Anche in altre città italiane come Firenze si costruivano modelli anatomici dettagliati e realistici di uomini, donne, neonati e feti. Questi inquietanti modelli, un misto di tessuti, ossa e cera, permettevano di sondare all'interno del corpo, senza il fetore della carne in putrefazione. Molti sono ancora esposti all'Università di Bologna.

Uno in particolare catturò la mia attenzione durante la visita: quello di una donna incinta di nome Venerina. Era opera di Clemente Susini, un famoso artista ceroplastico fiorentino del Settecento. Venerina è una replica fedele di una giovane donna morta più di duecento anni fa. Sempre posto che si tratti di una vera rappresentazione di una persona vivente, come si pensa che sia, è probabile che fosse alta circa un metro e mezzo, e che fosse morta adolescente nel corso di una gravidanza.

Ne sconsiglio la visione ai deboli di cuore. Ma, da morta, Venerina può rivelare qualcosa a chi abbia la pazienza di fissarla con attenzione per imparare.

Venerina è stesa sulla schiena, protetta da una teca di vetro. Le pareti addominali e toraciche erano progettate per essere removibili. In questo modo si poteva procedere a una dissezione virtuale, smontandola per esibirne i vari organi interni. Il cuore era stato lasciato nel petto, aperto, per mostrare i ventricoli destro e sinistro. Ma avvicinandosi alla teca di vetro e osservando attentamente si nota qualcosa di insolito nel cuore di cera di Venerina.

I ventricoli del suo cuore sono dello stesso spessore, fatto piuttosto insolito. Di norma il ventricolo sinistro è più spesso, perché deve lavorare di più sotto una pressione maggiore per pompare il sangue arterioso.

Anche il motivo dell'identico spessore dei ventricoli di Venerina è visibile, fedelmente ricreato nella cera.[29] Un piccolo dotto collega l'aorta all'arteria polmonare. Oggi diremmo che quello di Venerina è un caso di pervietà del dotto di Botallo, una condizione in cui un dotto normalmente presente durante la vita del feto resta aperto anche dopo la nascita, fino all'età adulta. Oggi sappiamo che la pervietà del dotto di Botallo, da sola, è due volte più comune nelle femmine, ma ancora non ne conosciamo il motivo. In questa condizione il sangue venoso e arterioso si mescolano, e la pressione interna del cuore diventa uniforme. Così si spiega perché i ventricoli di Venerina hanno uno spessore anomalo e dimensioni identiche. Comprendiamo tutto ciò da un modello di cera.

A distanza di duecento anni, nelle mie dissezioni anatomiche non avevo accesso a una panoramica altrettanto dettagliata e completa, se non con l'aiuto di una simulazione al computer. È l'attenzione al dettaglio ad animare questi modelli, facendoli sembrare reali. Alcuni erano talmente realistici che avevo quasi l'impressione che sarebbero usciti dalle loro vetrine per seguirmi fino all'albergo.

Con la modernizzazione della medicina abbiamo perso la capacità di cogliere le differenze sottili (e non solo) tra i sessi che ho riscontrato a Bologna. Afferrare queste differenze ha conseguenze vitali nella pratica medica. Spesso si tratta di ispezionare visivamente un paziente per identificare il segno rivelatore di una malattia, come quelli presenti in Venerina.

Alcuni studi hanno riscontrato che le capacità di un medico di effettuare una diagnosi visiva variano in misura significativa.[30] A volte bisogna solo sapere dove guardare e che cosa cercare. Pensiamo al melanoma maligno. Ancora oggi è una diagnosi visiva precoce e attenta a garantire un'alta probabilità di sopravvivenza. Il melanoma maligno è il

tipo meno comune di cancro della pelle, ma ciò non toglie che sia anche il più letale, specialmente per i maschi bianchi di età avanzata.[31] Oggi dovrebbe essere piuttosto prevedibile, considerato che più è chiara la pigmentazione della pelle, più è probabile che il soggetto subisca gli effetti negativi della radiazione ultravioletta del sole sul DNA. Questo però non spiega perché negli uomini l'incidenza del melanoma sia superiore rispetto alle donne.

Evitare l'esposizione al sole è ancora una delle misure preventive più efficaci contro il melanoma. Nel periodo in cui stavo studiando le patate dell'Altiplano del Perù, dove le radiazioni ultraviolette sono il 30 per cento più elevate rispetto al livello del mare, cercai di ricordarmi di applicare diligentemente la crema solare, di indossare sempre un cappello e di non espormi al sole nelle ore di punta, dalle undici alle due del pomeriggio. Purtroppo non ho rispettato molto spesso queste misure. Ed è stato un male, perché i maschi genetici sono più inclini a contrarre un melanoma, peraltro con maggiori probabilità di avere una prognosi peggiore rispetto alle donne e con un tasso di guarigione inferiore.

Le ricerche indicano che le basi del melanoma non sono soltanto genetiche, ma anche comportamentali. Per questo è localizzato in punti diversi a seconda del sesso: sulla schiena e sul busto nei maschi, sulla parte inferiore delle gambe nelle femmine.[32] In genere la gente segue la moda del periodo e indossa abiti che possono lasciare certe parti del corpo più esposte rispetto ad altre. Probabilmente è a ciò che sono dovute le differenze di localizzazione del melanoma sul corpo femminile e maschile. Dopotutto, il principale fattore di rischio ambientale per il melanoma sono le radiazioni ultraviolette del sole.

I fattori comportamentali tra cui districarsi sono tanti, per cui è difficile individuare l'esatta motivazione delle differenze riscontrate

nell'incidenza e negli esiti del melanoma tra i sessi. Sappiamo però che il privilegio immunitario delle femmine genetiche è probabilmente una delle principali ragioni alla base del vantaggio delle donne nel controllo e nel superamento del cancro alla pelle.

Il melanoma non è l'unico tipo di cancro in cui sia osservabile una diversità tra i sessi rispetto alla distribuzione e agli esiti del trattamento. Come si è detto in precedenza, il cancro del colon retto è più comune nei maschi.[33] Quando si sviluppa nelle donne, spesso attacca il colon destro, mentre negli uomini di solito compare nel sinistro. Non sappiamo quale sia il motivo, ma questa differenza ha implicazioni concrete. I polipi da cui si sviluppa il cancro nel colon delle femmine genetiche crescono più in alto ed è più probabile che sfuggano alla sigmoidoscopia. Inoltre, di solito nelle donne la diagnosi di cancro del colon retto avviene cinque anni più tardi rispetto agli uomini. Per questo effettuare colonscopie di controllo anche in età avanzata potrebbe giovare più alle donne che agli uomini nell'individuazione del cancro al colon destro.

Un'altra differenza che sta emergendo riguarda lo sviluppo del cancro ai polmoni negli uomini e nelle donne non fumatori. Per ragioni sconosciute, le non fumatrici sono più inclini a sviluppare il cancro ai polmoni rispetto ai non fumatori. Al contrario, i maschi genetici che fumano sembrano predisposti a sviluppare il cancro ai polmoni in percentuale superiore rispetto alle donne che fumano.

Va da sé che ovunque guardiamo all'interno del corpo umano scopriamo che gli organi maschili e femminili non funzionano allo stesso modo. Tali divergenze tra i sessi non dovrebbero sorprenderci se consideriamo che ogni nostra cellula ha un sesso, quindi hanno un sesso genetico anche i tessuti, gli organi e i corpi che da queste cellule sono costituiti.

È raro che la medicina si soffermi su come lo stesso tipo di incidente possa colpire i sessi in misura radicalmente diversa. Oggi ci si rende conto che il trauma cranico ne è un esempio.[34] Queste lesioni possono essere causate da una botta, uno scossone o un urto alla testa che distrugge o cambia il funzionamento del cervello. Il trauma cranico può anche essere provocato da una accelerazione o decelerazione improvvisa della testa, che scuote la massa morbida e gelatinosa del cervello all'interno del cranio. Allo stesso modo, un forte movimento improvviso può scatenare una forza di taglio capace di frantumare la delicata architettura del cervello.

Ma i traumi cranici non sono tutti uguali. Possono derivare da incidenti di vario tipo, da una piccola commozione cerebrale, considerata una forma lieve, a un trauma potenzialmente fatale che richiede un intervento medico tempestivo.

È ciò che accadde a uno dei campioni in carica di boxe più longevi e anziani del mondo, il canadese Adonis Stevenson, che subì un grave trauma cranico in un incontro per difendere il titolo nel dicembre 2018. Nell'undicesimo round di un combattimento con Oleksandr Hvozdyk, Stevenson ricevette una raffica di potenti colpi alla testa che lo stesero. Faceva fatica ad alzarsi, incespicava. Era chiaro che qualcosa non andava. Se non fosse stato per un intervento di emergenza seguito dalla terapia intensiva, a detta di molti medici Stevenson sarebbe sicuramente morto.

Non sempre chi subisce un trauma cranico ne è consapevole. Talvolta gli effetti si manifestano dopo anni, e possono innescare un cambio di personalità o della modalità di funzionamento del cervello. Altre volte, invece, gli effetti sono talmente evidenti che se ne percepisce la gravità anche da uno schermo televisivo.

Oggi a subire traumi cranici sono soprattutto gli uomini. Perciò solo adesso si cominciano a valutare gli effetti a lungo termine del trauma

cranico sulle donne, con risultati preoccupanti. Da alcuni studi condotti su sport che prevedono regole simili per uomini e donne, come il calcio e la pallacanestro, si è scoperto che le donne non solo subiscono più spesso commozioni cerebrali rispetto agli uomini, ma a lungo termine riportano sintomi peggiori.[35]

Peraltro, le proporzioni del collo e della testa sono mediamente diverse nei due sessi: quando colpite, le donne subiscono un'accelerazione angolare della testa maggiore, che aumenta la gravità del trauma cranico.[36]

Una mia paziente, Lorena, mi offrì un esempio concreto di come il trauma cranico possa arrivare a cambiare l'esistenza di una persona. La prima volta che l'ho incontrata era in tuta arancione, stesa supina con i polsi ammanettati a un letto d'ospedale. Quando entrai nella stanza mi lanciò uno sguardo sprezzante e mi salutò con un «vaffanculo».

Feci un respiro profondo. All'epoca ero al quarto anno di specializzazione medica e stavo completando il mio ultimo giro nel reparto di medicina interna dell'ospedale di un quartiere degradato di New York. I medici di turno mi avevano assegnato il caso di Lorena, che quindi ricadeva sotto la mia responsabilità. La stanza era poco illuminata e, avvicinandomi a lei, vidi che aveva un colorito pallido e sembrava distrutta. Notai un luccichio metallico vicino ai suoi piedi scoperti. Allora capii che le avevano ammanettato anche le gambe.

Prima di lei non avevo mai avuto in cura nessun detenuto e non conoscevo la sua storia clinica precedente all'arrivo in ospedale, con due guardie armate al seguito, in quella gelida mattina di febbraio. Secondo la cartella clinica era stata ricoverata perché nelle ultime due settimane era svenuta due volte.

La cartella riportava che all'arrivo aveva un flusso mestruale molto abbondante. Era cominciato quattro settimane prima e ancora non accennava a diminuire. Ovviamente non era un fatto normale. Cercai di parlare con Lorena dei suoi sintomi, ma a parte quel cordiale saluto iniziale, non disse molto altro. Visto il suo quadro clinico, ero piuttosto preoccupato.

Finii di trascrivere gli appunti del nostro primo incontro e le prescrissi delle analisi del sangue, una risonanza magnetica di base e un consulto ginecologico per cercare di chiarire le cause di quel forte sanguinamento.

L'unico altro dato significativo nell'anamnesi di Lorena era un severo trauma cranico subìto nel corso di una partita di lacrosse alle scuole medie. Dopo quell'evento la famiglia e gli amici avevano riscontrato un netto cambiamento nella sua personalità e una serie di problemi personali. Ma, poiché quel trauma risaliva all'adolescenza, non lo ritenni legato al suo arrivo al pronto soccorso.

La spiegazione del sanguinamento di Lorena giunse il giorno successivo. Il mio cercapersone squillò e io richiamai. Era la ginecologa dell'ospedale, per dirmi che era ben possibile che il sanguinamento ininterrotto di Lorena fosse dovuto a un tumore ginecologico in una fase molto avanzata, probabilmente un cancro alla cervice al quarto stadio. Tuttavia la ginecologa non poteva confermare i suoi sospetti, perché Lorena si opponeva alla biopsia e a esami ulteriori.

Mentre ero al telefono, il mio cercapersone squillò di nuovo. Riconobbi il numero: era una chiamata urgente dal laboratorio di analisi dell'ospedale. Chiusi la telefonata e composi il numero. Rispose un tecnico di laboratorio, che arrivò dritto al punto: «I risultati delle analisi di questa mattina della paziente numero x indicano un livello critico di emoglobina a 5 g/dl». Fine della telefonata. Lorena era nei guai.

Il livello di emoglobina fornisce un'indicazione della capacità vitale del corpo di portare l'ossigeno dall'esterno alle cellule che ne hanno bisogno. Se quella capacità viene sospesa o danneggiata al di sotto di una certa soglia, si soffoca dall'interno, una cellula alla volta. Questa è una delle rare occasioni in cui la prassi medica generale tiene conto del sesso genetico. Nelle donne un livello di emoglobina inferiore ai 12 grammi per decilitro viene associato all'anemia.[37] Negli uomini il livello è un po' più alto, 13 grammi per decilitro. In entrambi i sessi un livello tra i 6 e i 7 grammi per decilitro di solito richiede una trasfusione di sangue immediata.

Con questi dati in mente salii in ascensore fino al piano di Lorena. Senza il suo permesso non c'era modo di procedere alla trasfusione di cui aveva un assoluto bisogno. E senza quella trasfusione sarebbe stata in pericolo di vita.

Da una delle infermiere che le erano state assegnate appresi che le piaceva la Diet Coke, così nel percorso verso la sua stanza mi fermai a una macchinetta. Forse un'offerta di pace avrebbe aiutato. Fortunatamente, dopo averle parlato dell'importanza di fare quella trasfusione e poi la biopsia, Lorena acconsentì a entrambe. Quando lasciai la stanza mi sentii meglio per quella piccola vittoria, sapendo che almeno con una trasfusione sarebbe stata temporaneamente fuori pericolo.

Richiesta la trasfusione, passai ad assolvere i miei doveri verso gli altri pazienti del giorno. Un'ora più tardi squillò il cercapersone. Era l'infermiera di Lorena: «Ha appena rifiutato la trasfusione e minacciato il personale. La cancelliamo». Le chiesi se la paziente stesse ancora sanguinando. Rispose di sì.

«Non è un buon segno. Lasci che le parli di nuovo... Forse riesco a farle cambiare idea. Sto salendo», dissi.

Poiché Lorena continuava a sanguinare, era probabile che la sua emoglobina stesse ulteriormente calando. Le spiegai ancora una volta le ragioni mediche per cui aveva bisogno d'aiuto e i rischi in cui incorreva se rifiutava. Lorena si calmò e acconsentì di nuovo alla trasfusione.

Disastro scampato. O almeno così pensavo. Mezz'ora dopo il mio cercapersone tornò a squillare. Era sempre la stessa infermiera. «Rifiuta ancora la trasfusione. Vuole venire a parlarle?»

Tornai da lei e ribadii le mie preoccupazioni. Lorena sembrava convinta e per la terza volta acconsentì alla trasfusione, per poi rifiutarla di nuovo pochi minuti dopo la mia uscita.

Tornai al suo capezzale. «Lorena, non possiamo andare avanti così. Continui a perdere sangue e senza una trasfusione sei in serio pericolo di vita», dissi. «Sto per finire il turno e voglio andarmene con la certezza di saperti fuori pericolo. Il personale è qui fuori che aspetta con una sacca di sangue che può salvarti la vita. Una volta uscita dalla banca del sangue non può più tornare indietro per motivi di sicurezza. E, poiché sei uno 0 negativo, puoi ricevere esclusivamente sangue 0 negativo. Il tuo gruppo è raro, quindi se pensi di rifiutarlo di nuovo, tieni presente che questo prezioso litro di sangue avrebbe potuto aiutare qualcun altro.»

Restò in silenzio a rimuginare su quello che le avevo detto e poi rispose in un tono sereno: «Va bene. Questa volta la faccio veramente». Allora organizzai la trasfusione.

Ma quella trasfusione non avvenne mai.

Mentre lasciavo l'ospedale sentii annunciare un codice blu all'altoparlante. Corsi verso la stanza di Lorena. Il carrello d'emergenza era già lì e il responsabile dell'unità operativa stava dando ordini agli altri. Un membro dell'unità le comprimeva il petto mentre un altro medico cercava disperatamente di inserirle una flebo.

Lorena fu dichiarata morta di lì a poco.

Sappiamo per certo che i traumi fisici agiscono sul cervello in molti modi complessi e permanenti. La spiegazione più probabile del cambiamento di personalità di Lorena è che si sia trattato di una diretta conseguenza del suo trauma cerebrale. Sappiamo ancora troppo poco del trauma cranico, e ancor meno dei suoi effetti sul cervello femminile. Molti dei cambiamenti che avvengono nel cervello in seguito a una lesione causano alterazioni permanenti nel suo funzionamento, da cui risulta un deficit delle funzioni esecutive che finisce per influenzare le funzioni emotive, cognitive e sociali di una persona.

Crescenti evidenze indicano che si tratta di un fenomeno molto serio: a parità di condizioni, la stessa forza fisica applicata al cervello viene esperita in maniera diversa nei due sessi. Gli studi condotti finora, per quanto ristretti, segnalano che le donne che subiscono un trauma cranico correlato alla pratica sportiva corrono un rischio maggiore rispetto agli uomini, e vanno incontro a esiti più gravi.[38]

Non saremo mai pienamente consapevoli delle diverse risposte degli uomini e delle donne a lesioni simili finché non cominceremo a indagare. Ne sono un chiaro esempio i risultati di uno studio recente sulle alterazioni cerebrali strutturali, metaboliche e funzionali derivanti da impatti subconcussivi ripetuti alla testa correlati all'attività sportiva.[39] A volte gli atleti non sono neanche consapevoli di aver subito un simile impatto nel corso della normale attività sportiva.

Nello studio sono stati sottoposti a una risonanza magnetica di diffusione venticinque giocatori universitari di hockey sul ghiaccio (quattordici maschi e undici femmine) prima e dopo il campionato di hockey. Le splendide mappe caleidoscopiche del tracciato della sostanza

bianca prodotte dalla risonanza hanno un tale impatto visivo da essere entrate nelle gallerie d'arte.

Le immagini della risonanza di diffusione sono utilissime per valutare lo stato di connettività del cervello, che da precedenti studi è risultato piuttosto sensibile ai danni, specie se prodotti da forze di taglio sperimentate in un trauma fisico. Inutile dire che i danni alla connettività interna del cervello possono avere conseguenze gravissime.

Lo studio indica che la risonanza effettuata alla fine del campionato di hockey evidenziava alterazioni significative nel fascicolo longitudinale superiore, nella capsula interna e nella corona radiata dell'emisfero destro del cervello. Un danno coerente con quello riscontrato in persone che hanno subito un trauma cranico.

Eppure nessuno dei venticinque giocatori coinvolti nello studio ha riferito di essere incorso in qualche tipo di lesione alla testa, a dispetto delle immagini della risonanza. Per di più nessuna delle alterazioni cerebrali osservate nelle risonanze ha visto coinvolti i giocatori maschi. Queste alterazioni cerebrali sono emerse solo nelle giocatrici, alla fine del campionato. Sicuramente, quando si capirà meglio la portata medica e neurologica specifica dei danni da trauma cranico sul cervello femminile, si arriverà a una cura più efficace.

Noi medici possiamo imparare molto dai nostri pazienti. Per me il caso di Amanda è stato un corso intensivo sulle profonde limitazioni della medicina moderna nelle cure offerte alle donne.

Nell'ambito dei disturbi cardiovascolari la scienza riconosce che ci sono delle differenze tra i sessi.[40] Eppure ancora oggi, nelle raccomandazioni mediche più recenti, queste differenze vengono spesso sottovalutate. Peraltro, si è arrivati da poco alla semplice conclusione che i sintomi di un

infarto miocardico differiscono negli uomini e nelle donne. Questo è il contesto medico in cui conobbi Amanda.

Mi affidarono il suo caso, retaggio della notte precedente, proprio all'inizio di un turno della domenica mattina in un ospedale affollatissimo di New York.

Amanda aveva quarantasette anni ed era il ritratto della salute. Faceva esercizio fisico quasi tutti i giorni e seguiva una dieta bilanciata ricca di frutta e verdura fresca. Nella sua famiglia c'erano diversi casi di obesità e di diabete non insulinodipendente, e il timore di sviluppare l'una o l'altro le dava la giusta spinta per allenarsi, specialmente nei giorni in cui, dopo il lavoro, le veniva voglia di saltare la palestra e uscire per un aperitivo con gli amici. Li raggiungeva finiti gli allenamenti e riusciva così a mantenere una vita sociale attiva.

Nel raccontarmi tutto questo durante la prima visita, mi disse con voce calma che il suo matrimonio era finito da poco e trovava difficile gestirne la tensione emotiva.

Per fortuna non aveva contemplato nessun gesto autolesivo, ma era sconvolta dalla situazione. Il che era del tutto comprensibile, avendo lei scoperto che non solo, dopo dodici anni di matrimonio, suo marito aveva una relazione con una delle sue migliori amiche, ma che lei era addirittura incinta. Il marito aveva confessato una settimana prima del suo arrivo al pronto soccorso, per chiederle il divorzio. Considerato quello che Amanda stava passando in quel momento, pensai che stesse reagendo piuttosto bene.

L'unico indizio che i medici avevano lasciato nella sua cartella clinica era il simbolo di un tridente, spesso usato per indicare la psichiatria. Sembrava che nessuno prendesse sul serio i suoi timori per la propria salute: il personale medico pensava che avesse semplicemente bisogno di

parlare della fine del suo matrimonio con uno psichiatra, non senza una certa logica.

Quando vidi Amanda per la prima volta, tranquillamente seduta su un lettino, notai che non sembrava malata o ferita gravemente come la maggior parte delle persone che quella mattina affollavano il pronto soccorso: chi era caduto da ubriaco, chi si era ferito in una rissa, chi era reduce da un'overdose di oppioidi.

Amanda aveva sintomi vaghi che consistevano principalmente in un senso di ansia, letargia, nausea e un lieve dolore al petto che lei attribuiva all'allenamento troppo intenso del giorno prima. L'assistente medico dell'accettazione, pensando che potesse essere incinta, aveva richiesto delle analisi del sangue; un'ipotesi sensata, visto che non aveva le mestruazioni da due mesi.

Le analisi del sangue e delle urine sembravano normali e il test risultò negativo. Decidemmo di dimetterla, prescrivendole una visita da uno psichiatra in settimana.

La mattina dopo, tornato in ospedale, fui sorpreso di ritrovare Amanda al pronto soccorso, mentre faceva l'accettazione. Questa volta tra i sintomi c'era un forte dolore al petto che sembrava irradiarsi in entrambe le braccia. Pensava di avere un infarto. Stento ancora a credere che nessuno di noi fosse riuscito a individuare il suo problema.

Le eseguimmo subito un elettrocardiogramma, inviammo i campioni del sangue in laboratorio per l'analisi dei marcatori cardiaci ed effettuammo un'ecografia cardiaca bedside. L'elettrocardiogramma era anomalo, e così pure l'ecografia. Ma Amanda non aveva un infarto. Come fu subito evidente dalle immagini cardiache, aveva un rigonfiamento del ventricolo sinistro, associato a una patologia chiamata cardiomiopatia di tako-tsubo.

I pazienti a cui viene diagnosticata in più del 90 per cento dei casi sono donne.[41] Il nome deriva da una trappola per polpi giapponese a cui fa pensare la forma anomala del cuore di chi soffre di questa misteriosa sindrome. La cardiomiopatia di tako-tsubo colpisce sempre dopo un evento dal forte impatto emotivo. Forse per questo è anche nota come "crepacuore".

Fortunatamente Amanda si ristabilì del tutto. La sindrome di tako-tsubo, una volta ritenuta molto rara, secondo alcuni studi recenti potrebbe essere molto più comune di quanto non si pensasse. Probabilmente perché, come le cellule che costituiscono il nostro corpo, anche gli organi hanno un sesso specifico, stabilito molto prima della nostra nascita.

I reni umani possono essere maschili o femminili. Misurano intorno ai tredici centimetri di lunghezza e hanno la forma di un fagiolo gigante. Ogni rene ha circa un milione di nefroni, che aiutano il corpo a filtrare il sangue. A ogni battito del cuore il sangue arriva fino ai reni per essere filtrato dai nefroni, i quali assorbono ciò che il corpo vuole tenere e filtrano o espellono i prodotti tossici di scarto della vita quotidiana attraverso la produzione di urina. Quando aumenta il consumo di proteine, i reni devono lavorare di più per sbarazzarsi dei prodotti di scarto creati dalle proteine specifiche del metabolismo. Anche per questo a chi soffre di una malattia renale cronica ed è in attesa di un trapianto si consiglia di non eccedere nel consumo di proteine.

Oggi negli Stati Uniti ci sono circa centomila persone in attesa di un nuovo rene.[42] La maggior parte di loro morirà prima di riceverlo. Ogni dieci minuti si aggiunge un nuovo nome alla lista d'attesa dei trapianti, che si tratti di fegato, cuore o polmoni. Nel frattempo nei soli Stati Uniti altre venti persone saranno morte in attesa del trapianto di un organo.

Il malfunzionamento dei reni dipende da diverse ragioni. La causa potrà essere una malattia autoimmune (come la nefrite lupica, che ha compromesso i reni di Selena Gomez). Altri motivi per cui si finisce per richiedere un nuovo rene mediante un trapianto chirurgico sono la pressione alta, il diabete e l'ostruzione dei vasi sanguigni che arrivano ai reni, chiamata stenosi dell'arteria renale.

Nel complesso i reni maschili contengono più nefroni, dal 10 al 15 per cento in più rispetto alle donne.[43] Ciò significa che nel complesso un rene maschile ha una maggiore capacità di filtrazione del sangue rispetto a un rene femminile. Potendo scegliere, è meglio ricevere un rene più potente.

Se cedono entrambi i reni, l'unico modo per sopravvivere in attesa di riceverne uno nuovo è entrare in dialisi, un processo volto a filtrare le scorie del sangue in maniera artificiale che non raggiunge neanche lontanamente l'efficienza dei reni naturali. I risultati migliori per chi riceve un trapianto di rene si hanno da donatori viventi. Molte persone in dialisi riscontrano profondi cambiamenti nella propria vita dopo aver ricevuto il nuovo rene. Cambiamenti immediati e conseguenti al trapianto. Anche se per la maggior parte delle persone non si tratta di una soluzione permanente, è l'unico intervento che possa salvare e allungare la vita.

A necessitare di un nuovo rene sono quasi sempre i maschi genetici; quasi tutti i donatori viventi sono invece femmine genetiche.[44] Questa maggiore necessità di nuovi reni da parte degli uomini potrebbe avere a che fare con fattori biologici legati al sesso come l'ipertensione, a cui sono più soggetti gli uomini, e che provoca un danno ai reni.

Da diverse sperimentazioni cliniche è emerso che ricevere un organo da una femmina genetica presenta un fattore di rischio legato al rigetto dell'organo e alla morte dell'uomo che lo riceve.[45] Inoltre, nel caso in cui

ad attendere un trapianto di rene sia una donna, le ricerche indicano che il tasso di riuscita del trapianto è superiore se riceve un rene maschile anziché femminile. Secondo altri studi, gli uomini che ricevono altri organi femminili come il cuore o il fegato hanno esiti peggiori.

Come mai?

In parte ciò potrebbe dipendere dal fatto che, come dicevo prima, tutti gli organi hanno un sesso (maschile o femminile) perché sono fatti di cellule sessuate. Le cellule dei reni maschili sono meno soggette a molti degli effetti collaterali dei farmaci immunosoppressori necessari per impedire al corpo di attaccare l'organo "estraneo". Ciò significa che, quando una paziente riceve un rene maschile, il suo nuovo rene potrebbe subire meno gli effetti collaterali dei farmaci che le verranno prescritti durante il processo di recupero.

C'è poi il fatto importante che tutte le cellule degli organi maschili, compresi i reni, utilizzano esattamente lo stesso cromosoma x. Nei reni femminili c'è una combinazione di cellule che utilizza cromosomi x diversi, che li rende molto più diversificati dal punto di vista genetico, e quindi più immunogeni rispetto ai reni maschili. Questo ci aiuta a spiegare perché gli organi femminili vengono rigettati dal corpo del ricevente con maggiore frequenza rispetto a quelli maschili.

Alcune differenze nell'esito del trapianto potrebbero essere riconducibili anche alla qualità degli organi donati.[46] Le donatrici sono tendenzialmente più vecchie dei donatori, mentre nel caso dei riceventi è vero l'inverso. Molti degli uomini che ricevono un trapianto potrebbero inoltre trovarsi in condizioni di salute peggiori. In definitiva il fattore dirimente è il sesso dell'organo.

Come abbiamo visto, tra gli uomini e le donne sono molte le differenze per quanto riguarda l'esito di un trattamento, la longevità e la disabilità.

Molte sono legate al sesso delle cellule, dei tessuti e degli organi che contribuiscono alla vita del corpo.

Per progredire nel sapere medico-scientifico che è alla base della salute delle donne occorre includere più donne nei nostri studi e trovare un modo più efficace per confrontare i risultati dei due sessi. Sappiamo, per esempio, che le donne sono più soggette all'ictus ischemico e al morbo di Alzheimer.

Poiché le ricerche di ambito medico stanno appena iniziando a tenere conto delle differenze tra i sessi genetici, non siamo ancora arrivati a una comprensione teorica e a una spiegazione valida del perché attualmente a un numero più elevato di donne vengano diagnosticate malattie come il morbo di Alzheimer, e non sappiamo ancora quale potrebbe essere la strategia migliore per aiutarle. Per questo i ricercatori dovranno impiegare di proposito e con costanza cellule e animali di sesso femminile nei propri studi. Capire le differenze esistenti tra gli uomini e le donne ci permetterà di aiutare più efficacemente entrambi.

Continuare a promuovere nuove ricerche di per sé non è sufficiente, se la produzione di conoscenza si fonda su un quadro concettuale basato sui soli maschi. Abbiamo bisogno di uno sguardo del tutto nuovo nella ricerca e nella pratica medica per quanto riguarda le donne. Perciò dobbiamo innanzitutto tenere conto della varietà genetica e della cooperazione cellulare tipiche del sesso femminile, da cui deriva la sua superiorità genetica.

Dobbiamo inoltre essere pronti ad applicare queste nozioni nei trattamenti e nelle ricerche che hanno per oggetto le patologie femminili. Dal punto di vista medico significa che non dovremmo progettare studi che guardino le donne da una prospettiva biologica maschile.

Via via che i clinici, i ricercatori e la gente comune inizieranno a comprendere il divario genetico che separa i due sessi cromosomici, la medicina dovrà lavorare sodo per mettere in pratica le nuove conoscenze acquisite. Questo importante lavoro è appena cominciato.

[1*] Tra le eccezioni vi sono i trattamenti ginecologici e ostetrici, e quelli di malattie come l'osteoporosi.

[2*] La dose giornaliera consigliata o RDA è diversa nei maschi e nelle femmine adulti al di sopra dei diciannove anni; la dose di zinco consigliata è rispettivamente di 11 e 8 milligrammi. La dose di ferro negli adulti tra i diciannove e i cinquant'anni è di 8 milligrammi nei maschi e 18 nelle femmine.

[3*] Nel 2013 la dose giornaliera indicata nell'etichettatura di Ambien (zolpidem) per le donne fu dimezzata da 10 a 5 milligrammi (rilascio immediato) e da 12,5 a 6,25 milligrammi (rilascio controllato), mentre restò immutata per gli uomini.

[4*] La prosezione consiste nella dissezione di un cadavere con l'intento didattico di comprenderne l'anatomia.

[1] Per un'introduzione a questo tema, vedi i seguenti articoli: H. Lee, Y.K. Pak, E.J. Yeo, Y.S. Kim, H.Y. Paik, S.K. Lee, *It Is Time to Integrate Sex as a Variable in Preclinical and Clinical Studies*, "Experimental & Molecular Medicine", 50(2018), n. 7, p. 82; F.D. Ramirez, P. Motazedian, R.G. Jung, P. Di Santo, Z. MacDonald, T. Simard, A.A. Clancy, J.J. Russo, V. Welch, G.A. Wells, B. Hibbert, *Sex Bias Is Increasingly Prevalent in Preclinical Cardiovascular Research: Implications for Translational Medicine and Health Equity for Women; A Systematic Assessment of Leading Cardiovascular Journals Over a 10-Year Period*, "Circulation", 135(2017), n. 6, pp. 625-626; J.W. Rich-Edwards, U.B. Kaiser, G.L. Chen, J.E. Manson, J.M. Goldstein, *Sex and Gender Differences Research Design for Basic, Clinical, and Population Studies: Essentials for Investigators*, "Endocrine Review", 39(2018), 4, pp. 424-439; R.M. Shansky, C.S. Woolley, *Considering Sex as a Biological Variable Will Be Valuable for Neuroscience Research*, "The Journal of Neuroscience", 36(2016), n. 47, pp. 11817-11822; A.H. Weinberger, S.A. McKee, C.M. Mazure, *Inclusion of Women and Gender-Specific Analyses in Randomized Clinical Trials of Treatments for Depression*, "Journal of Women's Health", 19(2010), n. 9, pp. 1727-1732.

[2] Per ulteriori informazioni sul ferro metallico e sul diverso fabbisogno dei sessi genetici, vedi National Institutes of Health, *Health Information: Iron*, disponibile all'indirizzo [bit.ly/39odeAm]. Per lo zinco, il sito corrispondente è disponibile all'indirizzo [bit.ly/3bBb2YQ].

[3] Per ulteriori informazioni, vedi US Food and Drug Association, *Format and Content of the Nonclinical Pharmacology/Toxicology Section of an Application*, febbraio 1987, disponibile all'indirizzo [bit.ly/38Eg3Oq].

[4] La citazione è tratta dal sito web dell'agenzia del farmaco americana ed è disponibile all'indirizzo [bit.ly/2LqTrIs].

[5] Per un inquadramento storico e un aggiornamento più recente in merito all'inclusione e all'esclusione delle donne nelle sperimentazioni cliniche, vedi F. Thibaut, *Gender Does Matter in Clinical Research*, "European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience", 267(2017), n. 4, pp. 283-284; Y. Zakiniaeiz, K.P. Cosgrove, M.N. Potenza, C.M. Mazure, *Balance of the Sexes: Addressing Sex Differences in Preclinical Research*, "Yale Journal of Biology and Medicine", 89(2016), n. 2, pp. 255-259; FDA, *Gender Studies in Product Development: Historical Overview*, disponibile all'indirizzo [bit.ly/3oGRkih].

[6] Per ulteriori informazioni, vedi National Institutes of Health, *NIH Policy and Guidelines on the Inclusion of Women and Minorities as Subjects in Clinical Research*, disponibile all'indirizzo [bit.ly/39rksDH].

[7] Si discute ancora sulla possibilità che a oggi le donne restino sottorappresentate in tutte le fasi delle sperimentazioni cliniche. C'è ancora molto da fare, specialmente nella fase I e nella fase II, per raggiungere l'uguaglianza di genere in tutte le sperimentazioni cliniche di farmaci e trattamenti prescrivibili a entrambi i sessi. Per ulteriori informazioni sul tema, vedi i seguenti studi: C. Gispen-de Wied, A. de Boer, *Commentary on "Gender Differences in Clinical Registration Trials; Is There a Real Problem?" by Labots et al.*, "British Journal of Clinical Pharmacology", 84(2018), n. 8, pp. 1639-1640; G. Labots, A. Jones, S.J. de Visser, R. Rissmann, J. Burggraaf, *Gender Differences in Clinical Registration Trials: Is There a Real Problem?*, "British Journal of Clinical Pharmacology", 84(2018), pp. 700-707; P.E. Scott, E.F. Unger, M.R. Jenkins, M.R. Southworth, T.Y. McDowell, R.J. Geller, M. Elahi, R.J. Temple, J. Woodcock, *Participation of Women in Clinical Trials Supporting FDA Approval of Cardiovascular Drugs*, "Journal of the American College of Cardiology", 71(2018), n. 18, pp. 1960-1969.

[8] J.L. Norman, D.R. Fixen, J.J. Saseen, L.M. Saba, S.A. Linnebur, *Zolpidem Prescribing Practices Before and After Food and Drug Administration Required Product Labelling Changes*, "SAGE Open Medicine", (2017); J.N. Booth III, M. Behring, R.S. Cantor, L.D. Colantonio, S. Davidson, J.P. Donnelly, E. Johnson, K. Jordan, C. Singleton, F. Xie, G. McGwin Jr, *Zolpidem Use and Motor Vehicle Collisions in Older Drivers*, "Sleep Medicine", 20(2016), pp. 98-102.

[9] J.B. Rubin, B. Hameed, M. Gottfried, W.M. Lee, M. Sarkar, Acute Liver Failure Study Group, *Acetaminophen-Induced Acute Liver Failure Is More Common and More Severe in Women*, "Clinical Gastroenterology and Hepatology", 6(2018), n. 6, pp. 936-946.

[10] J.A. Clayton, F.S. Collins, *Policy: NIH to Balance Sex in Cell and Animal Studies*, "Nature", 509(2014), n. 7500, pp. 282-283; L.R. Miller, C. Marks, J.B. Becker, P.D. Hurn, W.J. Chen, T. Woodruff, M.M. McCarthy, F. Sohrabji, L. Schiebinger, C.L. Wetherington, S. Makris, A.P. Arnold, G. Einstein, V.M. Miller, K. Sandberg, S. Maier, T.L. Cornelison, J.A. Clayton, *Considering Sex as a Biological Variable in Preclinical Research*, "The FASEB Journal", 31(2017), 1, pp. 29-34; R. Ventura-Clapier, E. Dworatzek, U. Seeland, G. Kararigas, J.F. Arnal, S. Brunelleschi, T.C. Carpenter, J. Erdmann, F. Franconi, E. Giannetta, M. Glezerman, S.M. Hofmann, C. Junien, M. Katai, K. Kublickiene, I.R. König, G. Majdic, W. Malorni, C. Mieth, V.M. Miller, R.M. Reynolds, H. Shimokawa, C. Tannenbaum, A.M. D'Ursi, V. Regitz-Zagrosek, *Sex in Basic Research: Concepts in the Cardiovascular Field*, "Cardiovascular Research", 113(2017), n. 7, pp. 711-724.

[11] Per un elenco dei farmaci prescrivibili ritirati dal mercato americano tra il 1997 e il 2000 dopo aver riscontrato evidenze di grandi rischi per la salute delle donne, vedi l'indirizzo [bit.ly/2LQ08nd].

[12] D.J. Waxman, M.G. Holloway, *Sex Differences in the Expression of Hepatic Drug Metabolizing Enzymes*, "Molecular Pharmacology", 76(2009), n. 2, pp. 215-228; H.P. Whitley, W. Lindsey, *Sex-Based Differences in Drug Activity*, "American Family Physician", 80(2009), n. 11, pp. 1254-1258.

[13] I. Beierle, B. Meibohm, H. Derendorf, *Gender Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, "The International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics", 37(1999), n. 11, pp. 529-547; F.L. Datz, P.E. Christian, J. Moore, *Gender-Related Differences in Gastric Emptying*, "The Journal of Nuclear Medicine", 28(1987), n. 7, pp. 1204-1207; M.M. Islam, U. Iqbal, B.A. Walther, P.A. Nguyen, Y.J. Li, N.K. Dubey, T.N. Poly, J.H.B. Masud, S. Atique, S. Syed-Abdul, *Gender-Based Personalized Pharmacotherapy: A Systematic Review*, "Archives of Gynecology and Obstetrics", 295(2017), n. 6, pp. 1305-1317.

[14] W.D. Chey, P. Paré, A. Viegas, G. Ligozio, M.A. Shetzline, *Tegaserod for Female Patients Suffering from IBS with Mixed Bowel Habits or Constipation: A Randomized Controlled Trial*, "The American Journal of Gastroenterology", 103(2008), n. 5, pp. 1217-1225; J. Tack, S. Müller-Lissner, P. Bytzer, R. Corinaldesi, L. Chang, A. Viegas, S. Schnekenbuehl, C. Dunger-Baldauf, P. Rueegg, *A Randomised Controlled Trial Assessing the Efficacy and Safety of Repeated Tegaserod Therapy in Women with Irritable Bowel Syndrome with Constipation*, "Gut", 54(2005), n. 12, pp. 1707-1713; A.J. Wagstaff, J.E. Frampton, K.F. Croom, *Tegaserod: A Review of Its Use in the Management of Irritable Bowel Syndrome with Constipation in Women*, "Drugs", 63(2001), n. 11, pp. 1101-1120.

[15] L.D. McCullough, Z. Zeng, K.K. Blizzard, I. Debchoudhury, P.D. Hurn, *Ischemic Nitric Oxide and Poly (ADP-Ribose) Polymerase-1 in Cerebral Ischemia: Male Toxicity, Female Protection*, "Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism", 25(2005), n. 4, pp. 502-512. Per saperne di più, vedi National Institutes of Health, *Sex as a Biological Variable: A Step toward Stronger Science, Better Health*, disponibile all'indirizzo [bit.ly/3slIQiM].

[16] L. Schierlitz, P.L. Dwyer, A. Rosamilia, C. Murray, E. Thomas, A. De Souza, R. Hiscock, *Three-Year Follow-Up of Tension-Free Vaginal Tape Compared with Transobturator Tape in Women with Stress*

Urinary Incontinence and Intrinsic Sphincter Deficiency, "Obstetrics & Gynecology", 119(2012), n. 2 pt. 1, pp. 321-327; O. Kalejaiye, M. Vij, M.J. Drake, *Classification of Stress Urinary Incontinence*, "World Journal of Urology", 33(2015), n. 9, pp. 1215-1220.

[17] Per ulteriori informazioni sull'eiaculazione femminile, vedi il libro e l'articolo seguenti: S. Moalem, *How Sex Works: Why We Look, Smell, Taste, Feel and Act the Way We Do*, HarperCollins, New York 2009; F. Wimpissinger, K. Stifter, W. Grin, W. Stackl, *The Female Prostate Revisited: Perineal Ultrasound and Biochemical Studies of Female Ejaculate*, "The Journal of Sexual Medicine", 4(2007), n. 5, pp. 1388-1393.

[18] J.B. Korda, S.W. Goldstein, F. Sommer, *The History of Female Ejaculation*, "The Journal of Sexual Medicine", 7(2010), n. 5, pp. 1965-1675; S. Moalem, J.S. Reidenberg, *Does Female Ejaculation Serve an Antimicrobial Purpose?*, "Medical Hypotheses", 73(2009), n. 6, pp. 1069-1071.

[19] M.F. Biancardi, F.C.A. Dos Santos, H.F. de Carvalho, B.D.A. Sanches, S.R. Taboga, *Female Prostate: Historical, Developmental, and Morphological Perspectives*, "Cell Biology International", 41(2017), n. 11, pp. 1174-1183; J.B. Korda, S.W. Goldstein, F. Sommer, *The History of Female Ejaculation*, "The Journal of Sexual Medicine", 7(2010), n. 5, pp. 1965-1975.

[20] D. Heath, *An Investigation into the Origins of a Copious Vaginal Discharge during Intercourse: "Enough to Wet the Bed": that "Is Not Urine"*, "Journal of Sex Research", 20(1984), n. 2, pp. 194-210.

[21] J.T. Hansen, *Netter's Clinical Anatomy*, Elsevier, New York 2018; F. Wimpissinger, R. Tscherney, W. Stackl, *Magnetic Resonance Imaging of Female Prostate Pathology*, "The Journal of Sexual Medicine", 6(2009), n. 6, pp. 1704-1711.

[22] S. Moalem, *How Sex Works: Why We Look, Smell, Taste, Feel and Act the Way We Do*, HarperCollins, New York 2009.

[23] W. Dietrich, M. Susani, L. Stifter, A. Haitel, *The Human Female Prostate-Immunohistochemical Study with Prostate-Specific Antigen, Prostate-Specific Alkaline Phosphatase, and Androgen Receptor and 3-D Remodeling*, "The Journal of Sexual Medicine", 8(2011), n. 10, pp. 2816-2821.

[24] Come specificato nel testo, sono rarissimi i case report di donne che hanno sviluppato un adenocarcinoma del dotto di Skene (cancro alla prostata femminile), talvolta in concomitanza con un aumento del livello dell'antigene specifico della prostata (PSA). Per approfondire, vedi i seguenti articoli: M.K. Dodson, W.A. Cliby, G.L. Keeney, M.F. Peterson, K.C. Podratz, *Skene's Gland Adenocarcinoma with Increased Serum Level of Prostate-Specific Antigen*, "Gynecologic Oncology", 55(1994), n. 4, pp. 304-307; T.P. Korytko, G.J. Lowe, R.E. Jimenez, K.S. Pohar, D.D. Martin, *Prostate-Specific Antigen Response After Definitive Radiotherapy for Skene's Gland Adenocarcinoma Resembling Prostate Adenocarcinoma*, "Urologic Oncology", 30(2012), n. 5, pp. 602-606; A. Pongtippan, A. Malpica, C. Levenback, M.T. Deavers, E.G. Silva, *Skene's Gland Adenocarcinoma Resembling Prostatic Adenocarcinoma*, "International Journal of Gynecological Pathology", 23(2004), n. 1, pp. 71-74; S. Tsutsumi, T. Kawahara, Y. Hattori, T. Mochizuki, J.I. Teranishi, K. Makiyama, Y. Miyoshi, M. Otani, H. Uemura, *Skene Duct Adenocarcinoma in a Patient with an Elevated Serum Prostate-Specific Antigen Level: A Case Report*, "Journal of Medical Case Reports", 12(2018), n. 1, p. 32; M. Zaviacic, R.J. Ablin,

The Female Prostate and Prostate-Specific Antigen, Immunohistochemical Localization, Implications of This Prostate Marker in Women and Reasons for Using the Term "Prostate" in the Human Female, "Histology & Histopathology", 15(2000), 1, pp. 131-142.

[25] S. Moalem, E.D. Weinberg, M.E. Percy, *Hemochromatosis and the Enigma of Misplaced Iron: Implications for Infectious Disease and Survival*, "Biometals", 17(2004), n. 2, pp. 135-139; D. Galaris, K. Pantopoulos, *Oxidative Stress and Iron Homeostasis: Mechanistic and Health Aspects*, "Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences", 45(2008), n. 1, pp. 1-23; M.C. Kander, Y. Cui, Z. Liu, *Gender Difference in Oxidative Stress: A New Look at the Mechanisms for Cardiovascular Diseases*, "Journal of Cellular and Molecular Medicine", 21(2017), n. 5, pp. 1024-1032; F. Pilo, E. Angelucci, *A Storm in the Niche: Iron, Oxidative Stress and Haemopoiesis*, "Blood Reviews", 32(2018), n. 1, pp. 29-35.

[26] J.N. Feder, A. Gnirke, W. Thomas, Z. Tsuchihashi, D.A. Ruddy, A. Basava, F. Dormishian, R. Domingo Jr, M.C. Ellis, A. Fullan, L.M. Hinton, N.L. Jones, B.E. Kimmel, G.S. Kronmal, P. Lauer, V.K. Lee, D.B. Loeb, F.A. Mapa, E. McClelland, N.C. Meyer, G.A. Mintier, N. Moeller, T. Moore, E. Morikang, C.E. Prass, L. Quintana, S.M. Starnes, R.C. Schatzman, K.J. Brunke, D.T. Drayna, N.J. Risch, B.R. Bacon, R.K. Wolff, *A Novel MHC Class I-Like Gene Is Mutated in Patients with Hereditary Haemochromatosis*, "Nature Genetics", 13(1996), n. 4, pp. 399-408.

[27] Per un approfondimento sul rapporto biologico tra il ferro e la salute umana, vedi il libro: S. Moalem, J.M. Prince, *Survival of the Sickest: A Medical Maverick Discovers Why We Need Disease*, William Morrow, New York 2007.

[28] Benché si stiano sperimentando nuovi trattamenti per l'emocromatosi, il più comune prevede di affiancare la flebotomia o sanguinamento a una dieta specifica. Per ulteriori informazioni, vedi il libro e gli articoli seguenti: R. Root-Bernstein, M. Root-Bernstein, *Honey, Mud, Maggots, and Other Medical Marvels: The Science behind Folk Remedies and Old Wives' Tales*, Houghton Mifflin, Boston 1997; K.V. Kowdley, K.E. Brown, J. Ahn, V. Sundaram, *ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis*, "The American Journal of Gastroenterology", 114(2019), n. 8, pp. 1202-1218. Per un articolo sulla storia del salasso, vedi G.R. Seigworth, *Bloodletting Over the Centuries*, "New York State Journal of Medicine", 80(1980), n. 13, pp. 2022-2028.

[29] G. Mazzotti, M. Falconi, G. Teti, M. Zago, M. Lanari, F.A. Manzoli, *The Diagnosis of the Cause of the Death of Venerina*, "Journal of Anatomy", 216(2010), n. 2, pp. 271-274.

[30] K.J. Wernli, N.B. Henrikson, C.C. Morrison, M. Nguyen, G. Pocobelli, P.R. Blasi, *Screening for Skin Cancer in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force*, "Journal of American Medical Association", 316(2016), n. 4, pp. 436-447; K.J. Wernli, N.B. Henrikson, C.C. Morrison, M. Nguyen, G. Pocobelli, E.P. Whitlock, *Screening for Skin Cancer in Adults: An Updated Systematic Evidence Review for the US Preventive Services Task Force*, *USPSTF: Agency for Healthcare Research and Quality*, 2016, disponibile all'indirizzo [bit.ly/2XB8B0h].

[31] A.C. Geller, D.R. Miller, G.D. Annas, M.F. Demierre, B.A. Gilchrest, H.K. Koh, *Melanoma Incidence and Mortality among US Whites, 1969-1999*, "Journal of American Medical Association", 288(2002), n. 14,

pp. 1719-1720; M. Rastrelli, S. Tropea, C.R. Rossi, M. Alaibac, *Melanoma: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Classification*, "In Vivo", 28(2014), n. 6, pp. 1005-1011.

[32] Sebbene sia anche possibile sviluppare il melanoma in aree del corpo non esposte (la cavità orale e i seni nasali, per esempio), in genere la spiegazione alla base della localizzazione della maggior parte dei casi di melanoma è l'elevata esposizione ai raggi UV. Vedi i seguenti articoli per ulteriori informazioni: V. Chevalier, C. Barbe, A. Le Clainche, G. Arnoult, P. Bernard, E. Hibon, F. Grange, *Comparison of Anatomical Locations of Cutaneous Melanoma in Men and Women: A Population-Based Study in France*, "British Journal of Dermatology", 171(2014), n. 3, pp. 595-601; C. Lesage, C. Barbe, A. Le Clainche, F.X. Lesage, P. Bernard, F. Grange, *Sex-Related Location of Head and Neck Melanoma Strongly Argues for a Major Role of Sun Exposure in Cars and Photoprotection by Hair*, "Journal of Investigative Dermatology", 133(2013), n. 5 pp. 1205-1211.

[33] L. Chacko, C. Macaron, C.A. Burke, *Colorectal Cancer Screening and Prevention in Women*, "Digestive Diseases and Sciences", 60(2015), n. 3, pp. 698-710; C.H. Li, S. Haider, Y.J. Shiah, K. Thai, P.C. Boutros, *Sex Differences in Cancer Driver Genes and Biomarkers*, "Cancer Research", 78(2018), n. 19, pp. 5527-5537; C. Radkiewicz, A.L.V. Johansson, P.W. Dickman, M. Lambe, G. Edgren, *Sex Differences in Cancer Risk and Survival: A Swedish Cohort Study*, "European Journal of Cancer", 84(2017), pp. 130-140.

[34] J.E. Resch, A. Rach, S. Walton, D.K. Broshek, *Sport Concussion and the Female Athlete*, "Clinics in Sports Medicine", 36(2017), n. 4, pp. 717-739; T. Covassin, R. Moran, R.J. Elbin, *Sex Differences in Reported Concussion Injury Rates and Time Loss from Participation: An Update of the National Collegiate Athletic Association Injury Surveillance Program from 2004-2005 Through 2008-2009*, "Journal of Athletic Training", 51(2016), n. 3, pp. 189-194.

[35] R.W. Dick, *Is There a Gender Difference in Concussion Incidence and Outcomes?*, "British Journal of Sports Medicine", suppl. 1(2009), pp. I46-I50; W. Yuan, J. Dudley, K.D. Barber Foss, J.D. Ellis, S. Thomas, R.T. Galloway, C.A. DiCesare, J.L. Leach, J. Adams, T. Maloney, B. Gadd, D. Smith, J.N. Epstein, D.R. Grooms, K. Logan, D.R. Howell, M. Altaye, G.D. Myer, *Mild Jugular Compression Collar Ameliorated Changes in Brain Activation of Working Memory After One Soccer Season in Female High School Athletes*, "Journal of Neurotrauma", 35(2018), n. 11, pp. 1248-1259.

[36] J.E. Resch, A. Rach, S. Walton, D.K. Broshek, *Sport Concussion and the Female Athlete*, "Clinics in Sports Medicine", 36(2017), n. 4, pp. 717-739; R.T. Tierney, M.R. Sitler, C.B. Swanik, K.A. Swanik, M. Higgins, J. Torg, *Gender Differences in Head-Neck Segment Dynamic Stabilization during Head Acceleration*, "Medicine & Science in Sports & Exercise", 37(2005), n. 2, pp. 272-279.

[37] J.L. Jameson, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo, J. Loscalzo, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, voll. 1 e 2, McGraw-Hill Education, New York 201820.

[38] K.G. Harmon, J.A. Drezner, M. Gammons, K.M. Guskiewicz, M. Halstead, S.A. Herring, J.S. Kutcher, A. Pana, M. Putukian, W.O. Roberts, *American Medical Society for Sports Medicine Position Statement: Concussion in Sport*, 47(2013), n. 1, pp. 15-26.

[39] N. Sollmann, P.S. Echlin, V. Schultz, P.V. Viher, A.E. Lyall, Y. Tripodis, D. Kaufmann, E. Hartl, P. Kinzel, L.A. Forwell, A.M. Johnson, E.N. Skopelja, C. Lepage, S. Bouix, O. Pasternak, A.P. Lin, M.E. Shenton, I.K. Koerte, *Sex Differences in White Matter Alterations Following Repetitive Subconcussive Head Impacts in Collegiate Ice Hockey Players*, "NeuroImage: Clinical", 17(2017), pp. 642-649.

[40] A. Chauhan, H. Moser, L.D. McCullough, *Sex Differences in Ischaemic Stroke: Potential Cellular Mechanisms*, "Clinical Science", 131(2017), n. 7, pp. 533-552; A. King, *The Heart of a Woman: Addressing the Gender Gap in Cardiovascular Disease*, "Nature Reviews Cardiology", 8(2011), n. 11, pp. 239-240; A.H.E.M. Maas, C.N. Bairey Merz (a cura di), *Manual of Gynecardiology: Female-Specific Cardiology*, Springer, New York 2017; V. Regitz-Zagrosek, G. Kararigas, *Mechanistic Pathways of Sex Differences in Cardiovascular Disease*, "Physiological Reviews", 97(2017), n. 1, pp. 1-37.

[41] La sindrome di tako-tsubo venne descritta per la prima volta dal dottor Hiraku Sato nel 1990 in una pubblicazione in lingua giapponese. Per ulteriori informazioni, vedi i seguenti articoli: D. Berry, *Dr. Hikaru Sato and Takotsubo Cardiomyopathy or Broken Heart Syndrome*, "European Heart Journal", 34(2013), n. 23, p. 1695; S. Kurisu, Y. Kihara, *Tako-Tsubo Cardiomyopathy: Clinical Presentation and Underlying Mechanism*, "Journal of Cardiology", 60(2012), n. 6, pp. 429-437; A. Tofield, *Hikaru Sato and Takotsubo Cardiomyopathy*, "European Heart Journal", 37(2016), n. 37, p. 2812.

[42] Per l'elenco più aggiornato del numero di pazienti in attesa di un trapianto di organi negli Stati Uniti, vedi l'indirizzo [bit.ly/3sfQlYB].

[43] N. Tsuboi, G. Kanzaki, K. Koike, T. Kawamura, M. Ogura, T. Yokoo, *Clinicopathological Assessment of the Nephron Number*, "Clinical Kidney Journal", 7(2014), n. 2, pp. 107-114.

[44] Q. Lai, F. Giovanardi, F. Melandro, Z. Larghi Laureiro, M. Merli, B. Lattanzi, R. Hassan, M. Rossi, G. Mennini, *Donor-to-Recipient Gender Match in Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis*, "World Journal of Gastroenterology", 24(2018), n. 20, pp. 2203-2210; F. Puoti, A. Ricci, A. Nanni-Costa, W. Ricciardi, W. Malorni, E. Ortona, *Organ Transplantation and Gender Differences: A Paradigmatic Example of Intertwining between Biological and Sociocultural Determinants*, "Biology of Sex Differences", 7(2016), p. 35.

[45] M. Martinez-Selles, L. Almenar, M.J. Paniagua-Martin, J. Segovia, J.F. Delgado, J.M. Arizón, A. Ayesta, E. Lage, V. Brossa, N. Manito, F. Pérez-Villa, B. Diaz-Molina, G. Rábago, T. Blasco-Peiró, L. De La Fuente Galán, D. Pascual-Figal, F. Gonzalez-Vilchez, Spanish Registry of Heart Transplantation, *Donor/Recipient Sex Mismatch and Survival After Heart Transplantation: Only an Issue in Male Recipients? An Analysis of the Spanish Heart Transplantation Registry*, "Transplant International", 28(2015), n. 3, pp. 305-313; J.Y. Zhou, J. Cheng, H.F. Huang, Y. Shen, Y. Jiang, J.H. Chen, *The Effect of Donor-Recipient Gender Mismatch on Short-and Long-Term Graft Survival in Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis*, "Clinical Transplantation", 27(2013), n. 5, pp. 764-771.

[46] F. Foroutan, A.C. Alba, G. Guyatt, J. Duero Posada, N. Ng Fat Hing, E. Arseneau, M. Meade, S. Hanna, M. Badiwala, H. Ross, *Predictors of 1-Year Mortality in Heart Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis*, "Heart", 104(2018), n. 2, pp. 151-160; F. Puoti, A. Ricci, A. Nanni-Costa, W. Ricciardi, W. Malorni, E. Ortona, *Organ Transplantation and Gender Differences: A Paradigmatic Example*

of Intertwining between Biological and Sociocultural Determinants, "Biology of Sex Differences", 7(2016), p. 35.

Conclusione

L'importanza dei cromosomi sessuali

Molti di noi non danno molto peso ai cromosomi sessuali che hanno ereditato. Eppure questi microscopici filamenti di DNA assumono un ruolo fondamentale in ogni aspetto della nostra vita, anche se a pochi sarà capitato di osservarli da vicino. Se i vostri cromosomi sessuali hanno sempre funzionato bene, svolgendo silenziosamente e diligentemente il proprio lavoro, perché avreste dovuto pensarci? Dopotutto, sono attivi da molto tempo prima che nasceste: il cromosoma X ricevuto da vostra madre è stato creato quando lei era ancora nel ventre di sua madre, e così via. Chi ha un cromosoma Y l'ha ricevuto da suo padre, che a sua volta l'ha ereditato dal proprio.

La prima volta che ho estratto i miei cromosomi dai leucociti del mio sangue, mi ha colpito quanto fosse piccolo il cromosoma Y. Mentre preparavo il mio cariotipo, un processo che permette di visualizzare e identificare ciascuno dei quarantasei cromosomi in base alle loro dimensioni e ai loro pattern di bandeggio specifici, il cromosoma Y è stato il più facile e immediato da riconoscere. Ho sistemato i cromosomi per coppie, mentre il cromosoma Y, solo e minuscolo, è rimasto spaiato. Nel momento in cui l'ho accostato all'X ho colto visivamente quanto materiale genetico aggiuntivo possiedono le femmine.

Eppure all'università, persino nella facoltà di medicina, non si parlava d'altro che dell'importanza del cromosoma Y per la specie umana. In fin dei conti, ci dicevano, è ciò che distingue l'uomo. Molti sono i motivi di

quest'insistenza, non ultimo, credo, il fatto che quasi tutti coloro che insistevano sulla centralità dell'Y ne avessero uno.

Tra tutti i nostri ventitré cromosomi l'unico a non venire quasi mai citato – se non in termini negativi – era il cromosoma X. C'erano innumerevoli lezioni sui vari problemi causati dall'X, dal daltonismo alle disabilità intellettive. Quando si riteneva che un cromosoma si fosse comportato male, era sempre lo stesso a venire esposto davanti all'intera aula e rimproverato come un bambino cattivo: il cromosoma X. Da allora le cose non sono molto cambiate, infatti in molte ricerche e nella pratica medica si continua a studiare il cromosoma X per le sue implicazioni negative per la salute.

Tutto questo, come ormai sapete, non fa una piega. Sempre che siate dei maschi genetici. Al contrario, se siete nate con due cromosomi X, invece di essere daltoniche, potreste essere tetracromatiche, cioè capaci di vedere milioni di colori in più rispetto ai maschi genetici. E invece di un sistema immunitario danneggiato, ne avrete uno *più forte*, capace di contrastare anche le infezioni più serie, che stroncherebbero il maschio medio.

Perciò sì, dai cromosomi sessuali ereditari discendono delle differenze profonde. Se il vostro medico non sa quanto sia importante tenere conto dei cromosomi sessuali nel prescrivere un farmaco o in uno screening per il cancro, non è per voluta ignoranza. Da molti anni si assiste a una mancata inclusione delle femmine in tutti i livelli della ricerca medica, che si ripercuote sul modo di insegnare e, spesso, di praticare la medicina. Fortunatamente si iniziano a vedere dei cambiamenti.

Dalla mia esperienza scientifica sul campo ho imparato molto di quello che oggi so sul vantaggio genetico innato delle femmine rispetto ai maschi genetici. Ma sono le mie esperienze personali che mi permettono di spostare queste conoscenze dal piano teorico a quello pratico.

Prima di partire per la luna di miele, dove per qualche settimana avremmo esplorato le rovine del tempio di Angkor Wat in Cambogia, io e la mia futura moglie Emma abbiamo fatto una vaccinazione contro la febbre tifoide.

Il batterio *Salmonella typhi* può causare un'orribile infezione che spesso si prende dal cibo preparato con procedure poco igieniche.[1] Un'infezione non certo innocua, visto che può arrivare a uccidere un quinto degli infetti, se non curata.

Anche se entrambi abbiamo fatto la stessa identica vaccinazione nello stesso identico momento, l'indomani io sono tornato al lavoro, Emma no. Avevamo avuto una reazione fisica talmente diversa che era come se ci avessero somministrato due vaccinazioni differenti.[2] Il braccio le faceva così male nel punto dell'iniezione che ho dovuto aiutarla a vestirsi, e per il resto della settimana è rimasta bloccata a letto con il mal di testa e un senso di malessere generale.

Quando ho parlato con l'infermiera che ci ha vaccinati prima del viaggio, lei mi ha detto che la nostra era una situazione molto comune, stando alla sua esperienza: le donne sembrano avere una reazione più forte al vaccino. Subito dopo io non ho sentito praticamente niente. Più tardi ne avrei pagato il prezzo.

Tre mesi dopo, durante un'esplorazione delle giungle umide della Cambogia, mi resi conto che non mi sentivo molto bene. All'inizio pensai che dipendesse dal jet lag o magari dal caldo oppressivo, ma di lì a poco mi trovai coinvolto in un episodio conclamato di febbre tifoide.

Dal mio letto d'ospedale ricordo di aver alzato gli occhi e di aver fissato la sacca della flebo contenente un cocktail salvavita di antibiotici, pensando che io e mia moglie avevamo mangiato e bevuto le stesse cose dal nostro arrivo in Cambogia. Ma allora perché io ero stato colpito da un

patogeno alimentare, mentre lei era seduta al mio capezzale in splendida forma? Scoprii che le sue sofferenze dopo la vaccinazione contro il tifo non erano state vane.

Mentre il mio sistema immunitario sembrava avesse ignorato il vaccino, il suo aveva equipaggiato l'organismo in vista di ciò che entrambi avremmo presto dovuto affrontare in Cambogia. Rispondendo al vaccino con entrambi i cromosomi X, il sistema immunitario di mia moglie reagiva secondo un preciso programma per prepararsi al peggio: un incontro con un vero microbo letale. Attraverso un processo attivato dall'ipermutazione somatica, le sue cellule B stavano sviluppando gli anticorpi più adatti per attaccare la febbre tifoide e debellarla.

Ovviamente il nostro corpo non aveva risposto al vaccino nello stesso modo, anche se nel nostro sangue circolava la stessa classe di cellule immunitarie, con un DNA simile. Il fatto che le cellule immunitarie maschili e femminili possano avere un DNA simile non significa che impieghino gli stessi geni nella stessa misura. Molti geni dell'immunità presenti nelle mie cellule erano rimasti inattivi dopo il vaccino, mentre le cellule immunitarie di mia moglie e i geni presenti al loro interno avevano risposto con grande immediatezza.

Anche i geni non legati all'immunità che possediamo entrambi vengono usati dai due sessi in modo differente. Da una ricerca recente è emerso che le femmine e i maschi genetici utilizzano in maniera diversa 6500 dei 20 000 geni presenti nei quarantacinque tessuti posseduti da entrambi i sessi.[3] Alcuni geni che risultano più attivi negli uomini sono legati alla crescita dei peli e allo sviluppo muscolare, mentre altri, più attivi nelle donne, sono coinvolti nell'immagazzinamento del grasso e nel metabolismo dei farmaci.[1*]

La forza immunologica di mia moglie, esemplificata dalle nostre esperienze contrastanti con il vaccino, è solo un esempio di come la superiorità delle donne sui maschi sia fisiologica. Questo stesso vigore espone le donne a un più elevato rischio permanente di rivolgere i propri potenti meccanismi di difesa immunologica contro se stesse, come accade nelle malattie autoimmuni.

In definitiva c'è solo un modo per esprimere un giudizio complessivo sulla superiorità tra i due sessi genetici. La vera prova di forza sta nel riuscire a sopravvivere alle sfide della vita. E chi troviamo alle estreme propaggini della vita?

Guardiamo i numeri: i maschi genetici partono da un vantaggio demografico alla nascita, con 105 neonati maschi su 100 femmine.[4] Ma, come abbiamo visto nella storia di Jordan e Emily all'inizio di questo libro, con il tempo quel vantaggio di partenza si riduce fino a scomparire del tutto. Intorno ai quarant'anni il numero di maschi e di femmine si equivale.[5] Ma a cento anni circa l'80 per cento delle persone ancora in vita sono femmine. E nel 95 per cento dei casi i supercentenari (chi ha superato i 110 anni) sono donne.

Se si considerano le prime quindici cause di morte negli Stati Uniti, gli uomini sono la maggioranza in tredici, tra cui si contano una serie di patologie come malattie del cuore, del fegato e dei reni, cancro e diabete.[6] In questo elenco le donne sono la maggioranza solo nel caso del morbo di Alzheimer, mentre i due sessi sono equamente rappresentati nelle malattie cerebrovascolari.

La più alta longevità delle donne non è un fenomeno limitato agli Stati Uniti. In una recente ricerca internazionale sull'aspettativa di vita alla nascita si è riscontrato che in ognuno dei cinquantaquattro paesi analizzati il dato è più alto nelle donne.

Se beffare la morte è l'indicatore ultimo della forza genetica, il successo eclatante delle donne nel tagliare il traguardo dei 110 anni fa di loro le vincitrici indiscusse. Non dovrebbe sorprendere, allora, che è quasi sempre una donna a conquistare il primato della longevità umana. Kane Tanaka è una delle ultime di una lunghissima serie a detenere il titolo.

La biografia di Tanaka offre una perfetta illustrazione del vantaggio di sopravvivenza femminile.[7] Pur essendo nata prematura il 2 gennaio 1903 – l'anno del primo volo dei fratelli Wright – è sopravvissuta sia a suo marito che a suo figlio.

Sin dal suo centesimo compleanno Tanaka aspirava all'agognato titolo di persona più vecchia del mondo. A 116 anni il suo desiderio si è finalmente avverato. Sopraffatta dall'emozione, ha detto che l'ingresso nel Guinness dei primati come la persona e la donna vivente più anziana del mondo è stato il momento più entusiasmante della sua vita. Nel corso della cerimonia di premiazione le è stato chiesto quale fosse stata l'esperienza più bella della sua vita e lei ha risposto: «Questa».

Una recente ricerca sul rapporto tra i sessi negli adulti di 344 specie ha confermato ciò che io avevo osservato con i miei occhi nelle mie ricerche di neurogenetica vent'anni prima.[8] Nelle specie che, come quella umana, adottano il sistema cromosomico XY per i maschi e XX per le femmine, le femmine che restano in vita fino a tarda età sono più numerose rispetto ai maschi. Nelle specie simili agli uccelli, in cui i maschi hanno due cromosomi sessuali uguali ZZ e le femmine due diversi ZW, si riscontra l'opposto. È chiaro che non è solo la specie umana a beneficiare del possesso e dell'utilizzo di due cromosomi sessuali identici.

Come ho illustrato in questo libro, il vantaggio genetico delle donne deriva dalla facoltà di ogni cellula femminile di poter scegliere tra due cromosomi X, contenenti circa mille geni ciascuno. I geni presenti sul

cromosoma x sono essenziali per la vita e rivestono un ruolo fondamentale nello sviluppo e nella conservazione del cervello, oltre che del sistema immunitario. Come abbiamo visto, nelle patologie genetiche legate all'x, per esempio le disabilità intellettive e il daltonismo, un cromosoma x di riserva è una risorsa preziosa. La diversità genetica e la cooperazione cellulare in atto all'interno del corpo femminile danno loro un vantaggio genetico sui maschi della specie.

Detto ciò, i maschi genetici non sono un sesso usa e getta. Naturalmente abbiamo bisogno di entrambi i sessi genetici per riprodurci e per vivere bene. Ma sono le femmine, con l'evoluzione, a essere diventate la metà migliore in termini genetici. Prima accetteremo questo fatto e modificheremo di conseguenza il nostro modo di intendere la ricerca e la pratica medica, meglio sarà per tutti.

[1*] Si è scoperto che, dei 6500 geni che si comportano in maniera diversa nei due sessi, i due geni coinvolti nel metabolismo dei farmaci, CYP3A4 e CYP2B6 (della famiglia di enzimi del citocromo P450), sono più attivi nelle femmine genetiche. Questi due geni codificano le istruzioni per i due enzimi coinvolti nel metabolismo di oltre il 50 per cento dei famaci attualmente prescritti a maschi e femmine. È probabile che le femmine subiscano molto di più gli effetti collaterali dei farmaci rispetto ai maschi perché i loro geni agiscono e metabolizzano i farmaci in maniera diversa.

[1] Y.A. Yang, A. Chong, J. Song, *Why Is Eradicating Typhoid Fever So Challenging: Implications for Vaccine and Therapeutic Design*, "Vaccines (Basel)", 6(2018), n. 3. Per altre informazioni vedi anche il sito dell'OMS, disponibile all'indirizzo [bit.ly/3i8cJyl].

[2] S. Fischinger, C.M. Boudreau, A.L. Butler, H. Streeck, G. Alter, *Sex Differences in Vaccine-Induced Humoral Immunity*, "Seminars in Immunopathology", 41(2019), n. 2, pp. 239-249; K.L. Flanagan, A.L. Fink, M. Plebanski, S.L. Klein, *Sex and Gender Differences in the Outcomes of Vaccination Over the Life*

Course, "Annual Review of Cell and Developmental Biology", 33(2017), pp. 577-599; C. Giefing-Kröll, P. Berger, G. Lepperdinger, B. Grubeck-Loebenstein, *How Sex and Age Affect Immune Responses, Susceptibility to Infections, and Response to Vaccination*, "Aging Cell", 14(2015), n. 3, pp. 309-321; H. Schurz, M. Salie, G. Tromp, E.G. Hoal, C.J. Kinnear, M. Möller, *The X Chromosome and Sex-Specific Effects in Infectious Disease Susceptibility*, "Human Genomics", 13(2019), n. 1, p. 2.

[3] M. Gershoni, S. Pietrokovski, *The Landscape of Sex-Differential Transcriptome and Its Consequent Selection in Human Adults*, "BMC Biology", 15(2017), n. 1, p. 7.

[4] I dati sul rapporto tra i sessi alla nascita sono disponibili per quasi tutti i paesi del mondo e conservati dall'ONU; vedi l'indirizzo [bit.ly/39lxzpO].

[5] Per altre ricerche, vedi B. Dulken, A. Brunet, *Stem Cell Aging and Sex: Are We Missing Something?*, "Cell Stem Cell", 16(2015), n. 6, pp. 588-590; G.A.B. Marais, J.M. Gaillard, C. Vieira, I. Plotton, D. Sanlaville, F. Gueyffier, J.-F. Lemaître, *Sex Gap in Aging and Longevity: Can Sex Chromosomes Play a Role?*, "Biology of Sex Differences", 9(2018), n. 1; R. Ostan, D. Monti, P. Gueresi, M. Bussolotto, F. Franceschi, G. Baggio, *Gender, Aging and Longevity in Humans: An Update of an Intriguing/Neglected Scenario Paving the Way to a Gender-Specific Medicine*, "Clinical Science (London)", 130(2016), n. 19, pp. 1711-1725. Per una panoramica sui dati demografici relativi a maschi e femmine, vedi l'indirizzo [bit.ly/2XHTbat].

[6] Poiché il rapporto tra i sessi negli individui adulti più anziani non è di 1:1, i confronti di questo tipo tra i sessi sono sempre istituiti per età e sesso. Per maggiori dettagli, vedi il seguente studio: S.N. Austad, K.E. Fischer, *Sex Differences in Lifespan*, "Cell Metabolism", 23(2016), n. 6, pp. 1022-1033.

[7] Per vedere qualche fotografia di Tanaka e saperne di più sulla sua vita straordinaria, vedi i seguenti indirizzi [bit.ly/3i8azyJ] e [bbc.in/35AKnrv].

[8] I. Pipoly, V. Bokony, M. Kirkpatrick, P.F. Donald, T. Szekely, A. Liker, *The Genetic Sex-Determination System Predicts Adult Sex Ratios in Tetrapods*, "Nature", 527(2015), n. 7576, pp. 91-94.

Ringraziamenti

Sono incredibilmente grato a tutti coloro che hanno partecipato alle mie ricerche e ai miei pazienti per la loro grande generosità (manifestata nel dono di tempo, sangue, tessuti, materiale genetico e scansioni facciali), che mi hanno aiutato a compiere molti degli studi descritti in questo libro e negli anni hanno reso possibile le mie ricerche sulle differenze tra i sessi genetici. Rivolgo inoltre la mia gratitudine a tutte le agenzie governative e gli enti finanziatori operanti nel campo delle malattie rare, che hanno contribuito a sostenere il mio lavoro di ricerca. Tra i tanti colleghi ricercatori, dottorandi e laureati, vorrei ringraziare in particolare il professor Jason T.C. Tzen (曾志正) della National Chung Hsing University (NCHU). I nostri anni di discussioni e corrispondenze sulle correlazioni e le divergenze tra le strategie biologiche di gestione dei fattori di stress ambientale estremi in molte specie di piante e animali si sono rivelati fruttuosi nell'elaborazione delle premesse teoriche di questo libro. Le sue conversazioni mi fanno sempre ricordare che c'è ancora molto da scoprire sulla *Camellia sinensis sinensis*, ovunque essa cresca.

Un riconoscimento speciale va alla premurosissima ospitalità che mi ha sempre riservato il Centro Internacional de la Papa (CIP). Grazie a Maria Elena Lanatta del CIP, che con le sue straordinarie abilità organizzative mi ha aiutato a strutturare le mie visite e a collaborare con tutto il personale. Poiché molte importati colture del mondo come le patate hanno origine nelle Ande, il lavoro di protezione della diversità andina del CIP è più che mai essenziale per la nostra sicurezza alimentare. La storia ci insegna

innanzitutto che bisogna sempre essere pronti ad affrontare il prossimo patogeno che devasterà i nostri raccolti portando alla carestia.

In questo senso continuo ad ammirare l'opera dei "guardiani delle patate". Diversamente da molte altre colture, le patate si riproducono attraverso la patata da seme, pertanto la conservazione e la protezione di migliaia di varietà di patate da parte di questi guardiani funge da importantissima polizza assicurativa ulteriore per tutta l'umanità. Come sempre, i guardiani mi hanno manifestato un'impeccabile ospitalità e mi hanno commosso con la cornucopia di offerte elargite durante le mie visite. Inoltre, non avrei potuto svolgere questo fondamentale lavoro di ricerca senza la Asociación Andes, che ha svolto una cruciale attività di coordinamento e programmazione con grande professionalità. Alejandro Argumedo è stato molto più che una semplice guida spigliata nel farmi da accompagnatore nella pittoresca valle sacra e nello strabiliante parco della patata peruviano. Le conversazioni che abbiamo avuto nei lunghi tragitti in macchina tra panorami ardui e scenografici mi hanno dato molti spunti di riflessione mentre contemplavo il rapporto tra condizioni di crescita avverse e resilienza biologica, e mi chiedevo che cosa potessero insegnarci le patate poliploidi sulla genetica umana.

Ringrazio poi lo chef Yoshihiro Murata di Kikunoi, ineguagliabile nella sua padronanza magistrale della cucina giapponese. In particolare, la sua conoscenza dettagliata di una pratica di pesca antica e poco nota ha gettato una nuova luce sulle differenze nella determinazione del sesso cromosomico tra specie aviarie e mammifere, e sulle loro implicazioni. Le nostre conversazioni sulle pratiche di coltivazione alimentare in Giappone e nel resto del mondo sono state molto stimolanti. Un ringraziamento speciale va a tutti gli agricoltori, i produttori e i piccoli artigiani che hanno condiviso con me il loro tempo e le loro conoscenze. La lodevole

devozione con cui producono instancabilmente tutti gli ingredienti specifici necessari per il *washoku* contribuisce a garantire l'esistenza della cucina giapponese.

Naturalmente sono grato a chiunque abbia lavorato o lavori per me, al personale operativo e ai ricercatori, che mi hanno fornito il sostegno necessario per permettermi di ricavarmi del tempo per scrivere. Per la sua estrema efficienza e passione, uno speciale ringraziamento va alla mia assistente personale Claire Matthews. Ha dovuto destreggiarsi tra vari fusi orari, a cui negli ultimi mesi si sono aggiunti qualche supertifone e un grosso terremoto, mentre io viaggiavo, scrivevo e allo stesso tempo svolgevo le mie ricerche: le sono molto grato per avermi sempre aiutato a seguire la mia tabella di marcia e arrivare in orario (quasi sempre) per voli, incontri e scadenze varie.

Senza Colin Dickerman, il mio editor alla Farrar, Straus and Giroux, che ha sostenuto questo progetto sin dall'inizio, questo libro non sarebbe mai apparso. Colin, la tua pazienza mentre faticavo a fare spazio tra i miei impegni per dedicarmi alla scrittura è stata leggendaria. Apprezzo molto la tua duplice capacità di svolgere revisioni impeccabili e insieme fornire spunti tematici, che ha dato una forma via via più articolata al manoscritto nella fase di lavorazione. Resto sempre molto colpito da tutte le persone che mi capita di incontrare e con cui ho la fortuna di collaborare da Farrar, Straus and Giroux, e in questo senso vorrei esprimere la mia gratitudine a tutti i redattori della casa editrice che sono stati strettamente coinvolti in questo libro, tra cui: l'assistente editoriale Ian van Wye, l'editor di produzione Janine Barlow, il grafico di copertina Rodrigo Corral, l'impaginatore Richard Oriolo, il responsabile dei diritti esteri Devon Mazzone e infine la mia addetta stampa Lottchen Shivers. Ringrazio inoltre la mia editor di Penguin UK Laura Stickney, il cui

entusiasmo per questo progetto era palpabile e contagioso sin dai primi contatti, e le cui idee intelligenti, oltre ai commenti editoriali al manoscritto, sono state cruciali. Sono anche immensamente grato a tutti gli altri talentuosi membri della redazione britannica, tra cui l'assistente editoriale Holly Hunter, la responsabile marketing Julie Woon e la mia addetta stampa britannica Kate Smith.

Un sentito ringraziamento va alla mia brillante editor Amanda Moon. Amanda, ti sono molto grato per i tuoi consigli accorti e per il tuo occhio attento. Le tue domande profonde, insistenti e pungenti e tutti i tuoi suggerimenti sono stati preziosi. Grazie per avermi sfidato a raggiungere un ulteriore livello di chiarezza e coesione per i lettori.

Sono inoltre grato ai tanti che hanno letto la prima bozza del manoscritto, suggerendo commenti intelligenti. In special modo al professor Han Brunner, la cui importante attività scientifica è stata formativa mentre pensavo e scrivevo del rapporto tra la genetica umana, lo sviluppo del cervello e le conseguenze del possesso di un solo cromosoma x. Sono grato al dottor Brunner anche per aver dedicato il suo tempo alla lettura attenta del manoscritto, in particolare alle sezioni che rientravano nei suoi interessi scientifici. Grazie al professor William J. Sullivan, che non ha mai lesinato tempo ed energie intellettuali per fornirmi i suoi utilissimi spunti, commenti e riflessioni iniziali nella fase preliminare della stesura del manoscritto. Bill, sei un divulgatore scientifico di grande passione e talento, e un uomo molto generoso.

Come sempre ringrazio il mio agente e amico Richard Abate di 3 Arts. Richard, ti sono sempre grato per i tuoi saggi consigli e per il tuo acume creativo, e anche per il tuo senso dell'umorismo, che mi ha aiutato a restare concentrato e con i piedi per terra in questo progetto e in tutti gli altri che abbiamo affrontato insieme. Ringrazio l'indispensabile Rachel

Kim di 3 Arts, che si è prodigata perché restassimo nei tempi e fossimo organizzati e ragionevolmente puntuali all'approssimarsi delle nostre tante scadenze.

Ringrazio i miei amici e la mia famiglia, o le mie famiglie, per il loro immancabile affetto e sostegno nel corso degli anni. Infine, inutile dire che questo libro è stato ispirato dalla mia metà migliore, a cui è dedicato.

Nota dell’autore

Alcuni nomi, dettagli clinici e tratti identificativi di persone a cui si fa riferimento in questo libro sono stati modificati per tutelare la riservatezza di pazienti, colleghi, conoscenti, amici e parenti. In certi casi, ambienti e descrizioni sono stati alterati o fusi per raggiungere un ulteriore livello di anonimato, oppure per chiarire un’idea o una diagnosi.

Questo libro è da intendersi esclusivamente come testo di consultazione, non come manuale medico. Pertanto, non intende sostituire eventuali trattamenti prescritti dal medico. Se sospettate di avere un problema clinico, vi esorto ad avvalervi di un supporto medico competente.

Ultimi volumi pubblicati

Mika Rissanen, Juha Tahvanainen, *Storia dell'Europa in 24 pinte. Dieci secoli di birra* (2ª ediz.)

Victoria Eugenia Henao, *Ho sposato Pablo Escobar. La mia vita con il re dei Narcos*

Kassia St Clair, *Atlante sentimentale dei colori. Da amaranto a zafferano, 75 storie straordinarie* (4ª ediz.)

Errico Buonanno, *Falso Natale. Bufale, storie e leggende della festa più importante dell'anno*

Steve Brusatte, *Ascesa e caduta dei dinosauri. La vera storia di un mondo perduto* (3ª ediz.)

Fabio Tonacci, Giuliano Foschini, *Jihadisti italiani. Le storie, le intercettazioni, i documenti segreti dell'isis in Italia*

Pasquale Chessa, *Il romanzo di Benito. La vera storia dei falsi Mussolini*

Andrea De Benedetti, Carlo Pestelli, *La lingua feliz. Curiosità, bizzarrie e segreti: tutto quello che avreste voluto sapere sulla lingua spagnola*

Vittorio Dan Segre, *Storia di un ebreo fortunato*

Aa. Vv., *Rompere le regole. Creatività e cambiamento*

NELLO TROCCHIA, *Casamonica. Viaggio nel mondo parallelo del clan che ha conquistato Roma*

ANDREA CARANDINI, EMANUELE PAPI, *Adriano. Roma e Atene* (2ª ediz.)

DHARSHINI DAVID, *Il mondo in un dollaro. Il viaggio di una banconota dal Texas alla Cina, dalla Nigeria all'Iraq, per capire l'economia globale*

DAVID ALLEGRANTI, *Come si diventa leghisti. Viaggio in un paese che si credeva rosso e si è svegliato verde*

FRANCIS FUKUYAMA, *Identità. La ricerca della dignità e i nuovi populismi* (3ª ediz.)

NICK POLSON, JAMES SCOTT, *Numeri intelligenti. La matematica che fa funzionare l'intelligenza artificiale di Google, Facebook, Apple & Co.*

BEATRICE VENEZI, *Allegro con fuoco. Innamorarsi della musica classica* (2ª ediz.)

JUAN CARLOS KREIMER, *Bici zen. Ciclismo urbano come meditazione*

ANTONIO PERAZZI, *Il paradiso è un giardino selvatico. Storie ed esperimenti di botanica per artisti*

LIA CELI, ANDREA SANTANGELO, *Le due vite di Lucrezia Borgia. La cattiva ragazza che andò in Paradiso*

MONA CHOLLET, *Streghe. Storie di donne indomabili dai roghi medievali a #MeToo*

DIEGO FUSARO, *La notte del mondo. Marx, Heidegger e il tecnocapitalismo* (2ª ediz.)

GIOVANNI NEGRI, *Il mistero del Barolo. Ma è il Nebbiolo che conquisterà il mondo*

AMEDEO BALBI, *L'ultimo orizzonte. Cosa sappiamo dell'Universo* (4ª ediz.)

SUE PRIDEAUX, *Io sono dinamite. Vita di Friedrich Nietzsche*

ARRIGO PETACCO, *L'archivio segreto di Mussolini*

TIM PARKS, *Ma che cosa ho in testa. Viaggio di un ignorante tra i misteri della mente*

ROSANNA PANELLI MARVULLI, *Abbagnano, una vita per la filosofia. Opere, documenti, ricordi*

DANIELE ZOVI, *Italia selvatica. Storie di orsi, sciacalli dorati, lupi, gatti selvatici, cinghiali, linci, lontre e un castoro* (2ª ediz.)

PAOLO NORI, *I russi sono matti. Corso sintetico di letteratura russa 1820-1991* (4ª ediz.)

VALENTINA FARINACCIO, *Quel giorno. Racconti dell'attimo che ha cambiato tutto* (2ª ediz.)

ERRICO BUONANNO, *Sarà vero. Falsi, sospetti e bufale che hanno fatto la storia*

ALAIN MINC, *Diavolo di un Keynes. Una vita di John Maynard Keynes*

PAUL HAZARD, *La crisi della coscienza europea*

STEFANO FELTRI, *7 scomode verità che nessuno vuole guardare in faccia sull'economia italiana* (3ª ediz.)

ALBERTO SAIBENE, *Il paese più bello del mondo. Il* FAI *e la sfida per un'Italia migliore* (2ª ediz.)

ALDO AGOSTI, GIOVANNI DE LUNA, *Juventus. Storia di una passione italiana. Dalle origini ai giorni nostri* (3ª ediz.)

GIGI DI FIORE, *Napoletanità. Dai Borbone a Pino Daniele viaggio nell'anima di un popolo*

VITTORIO LINGIARDI, *Io, tu, noi. Vivere con se stessi, l'altro, gli altri* (4ª ediz.)

L'INTERNO DEL MINISTRO, *L'insostenibile leggerezza del governo del cambiamento*

KASSIA ST CLAIR, *La trama del mondo. I tessuti che hanno fatto la storia*

MATTHEW STURGIS, *Oscar. Vita di Oscar Wilde*

VITTORIO SABADIN, *Elisabetta, l'ultima regina* (nuova edizione aggiornata)

FRANCO CARDINI, SIMONETTA CERRINI, *La storia dei templari in otto oggetti*

ENZO SORESI (CON PIERANGELO GARZIA), *Come ringiovanire invecchiando. I segreti di medici, fisioterapisti, nutrizionisti e studiosi per una vita più lunga e più sana*

GIANFRANCO PASQUINO, *Minima politica. Sei lezioni di democrazia* (2ª ediz.)

MICHAEL D. GERSHON, *Il secondo cervello. Gli straordinari poteri dell'intestino* (2ª ediz.)

MARCO MAGNANI, *Fatti non foste a viver come robot. Crescita, lavoro, sostenibilità: sopravvivere alla rivoluzione tecnologica*

CARLO GREPPI, *La storia ci salverà. Una dichiarazione d'amore*

FRANCIS FUKUYAMA, *La fine della storia e l'ultimo uomo*

MATTEO LANCINI, *Cosa serve ai nostri ragazzi. I nuovi adolescenti spiegati ai genitori, agli insegnanti, agli adulti*

GIOVANNI FORNERO, *Indisponibilità e disponibilità della vita: una difesa filosofico giuridica del suicidio assistito e dell'eutanasia volontaria*

ARMAND D'ANGOUR, *Socrate innamorato. La giovinezza perduta del padre della filosofia occidentale*

PER J. ANDERSSON, *Storia meravigliosa dei viaggi in treno. Sui binari del mondo dall'Orient Express all'Interrail, dalla conquista del West al futuro*

GIOVANNI DIAMANTI, *I segreti dell'urna. Storie, strategie e passi falsi delle campagne elettorali*

LIA CELI, *Quella sporca donnina. Dodici seduttrici che hanno cambiato il mondo*

PIERO RUZZANTE (CON ANTONIO MARTINI), *Eppure il vento soffia ancora. Gli ultimi giorni di Enrico Berlinguer*

MARTIN ANGIONI, *Le 101 ragioni per cui vado in bicicletta* (nuova edizione aggiornata)

JIM HOLT, *Perché il mondo esiste. Una detective-story filosofica* (2ª ediz.)

MALCOLM GLADWELL, *Il dilemma dello sconosciuto. Perché è così difficile capire chi non conosciamo*

FEDERICO FALOPPA, *#Odio. Manuale di resistenza alla violenza delle parole*

GIANLUCA DIEGOLI, *Svuota il carrello. Il marketing spiegato benissimo*

STEVEN HELLER, *Storia universale della svastica. Come un simbolo millenario è diventato emblema del male assoluto*

FRANCESCO BORGONOVO, *La malattia del mondo. In cerca della cura per il nostro tempo*

GIAMPIERO CALAPÀ, *A un passo da Provenzano. Una storia nascosta nella trattativa Stato-mafia*

HANS ULRICH OBRIST, *Fare una mostra* (2ª ediz.)

ROBERTO COTRONEO, *Il sogno di scrivere. Perché lo abbiamo tutti, perché è giusto coltivarlo* (2ª ediz.)

MARIA LUISA IAVARONE, NELLO TROCCHIA, *Il coraggio delle cicatrici. Storia di mio figlio Arturo e della nostra lotta*

GIGI DI FIORE, *Pandemia 1836. La guerra dei Borbone contro il colera*

JAMES WYLLIE, *Naziste. Le mogli al vertice del Terzo Reich*

STEFANO FELTRI, *7 scomode verità che nessuno vuole guardare in faccia sull'economia italiana* (nuova edizione aggiornata)

MARCO MAGNANI, *Fatti non foste a viver come robot. Crescita, lavoro, sostenibilità: sopravvivere alla rivoluzione tecnologica* (nuova edizione aggiornata)

MALCOLM GLADWELL, *Il punto critico. I grandi effetti dei piccoli cambiamenti*

MARCO AIME, ADRIANO FAVOLE, FRANCESCO REMOTTI, *Il mondo che avrete. Virus, Antropocene, Rivoluzione*(2ª ediz.)

ERNO″ RUBIK, *Il Cubo e io. Storia del rompicapo che ha incantato il mondo e del suo inventore*

DANIELE ZOVI, *Autobiografia della neve. Le forme dei cristalli, la fine dei ghiacciai e altre storie da un mondo silenzioso* (2ª ediz.)

VITTORIO SABADIN, *La guerra dei Windsor. William, Kate, Harry, Meghan e il futuro della monarchia inglese*

BEATRICE VENEZI, *Le sorelle di Mozart. Storie di interpreti dimenticate, compositrici geniali e musiciste ribelli*

ALEC RYRIE, *Il senso di non credere. Una storia emotiva del dubbio*

PAOLO NORI, *I russi sono matti. Corso sintetico di letteratura russa 1820-1991* (nuova edizione ampliata e illustrata)

ALESSANDRO MARI (CON GINEVRA AZZARI E MATILDE PIRAN), *Libri, istruzioni per l'uso. L'arte di scegliere, organizzare e disordinare le librerie di casa*

ANDREW ROBERTS, *Churchill. La biografia* (2ª ediz.)

FERDINANDO SCIANNA, *Il viaggio di Veronica. Una storia personale della fotografia di ritratto*

FEDERICO MELLO, *Compagni! Il romanzo del congresso di Livorno*

KEITH LOWE, *Prigionieri della storia. Che cosa ci insegnano i monumenti della seconda guerra mondiale sulla memoria e su noi stessi*

GIOVANNI GRANDI, *Scusi per la pianta. Nove lezioni di etica pubblica*

GIANFRANCO PASQUINO, *Libertà inutile. Profilo ideologico dell'Italia repubblicana*