



Università Campus Bio-Medico di Roma

Corso di Dottorato di Ricerca

In Scienze e Ingegneria per l'uomo e l'Ambiente

XXXV ciclo
a.a. 2019-2020

LA MEDICINA DI ILDEGARDA DI BINGEN
E LA MEDICINA GENERE-SPECIFICA:
ANTICIPAZIONE DI UNA NUOVA
MEDICINA DI PRECISIONE

Sabrina Melino

COORDINATORE

Prof.ssa Marta Bertolaso

TUTORI

Dott.ssa Chiara Beneduce

Prof. Walter Malorni

20 Marzo 2023

Indice

Introduzione.....	1
Obiettivi del lavoro di ricerca.....	1
Metodologia del lavoro di tesi.....	2
Risultati del lavoro di ricerca.....	4
Struttura della Tesi	7
1. Capitolo primo.....	9
Ildegarda: la vita e le opere	9
1.1 Premessa	9
1.2 La vita nel Monastero	10
1.3 L'attività pubblica.....	14
1.4 Le opere principali.....	18
1.4.1 <i>Scivias</i>	19
1.4.2. <i>Liber vitae meritorum</i>	19
1.4.3 <i>Liber divinorum operum</i>	20
1.4.4 <i>Explanatio regulae S. Benedicti ed Epistolarium</i>	21
1.4.5 <i>Le opere naturalistiche e di pratica medica</i>	21
1.4.6 Le opere musicali	23
Capitolo secondo.....	25
Antropologia e Cosmologia Ildegardiana	25
2.1 I simboli di Ildegarda nella lettura della complessità di macrocosmo e microcosmo	25
2.1.1 Le visioni e il linguaggio profetico di Ildegarda.....	25
2.1.2 L'Uovo cosmico e la Ruota della mirabile visione.....	27
2.1.3 L'antropologia Ildegardiana.....	31
2.1.4 L'anima e le sue facoltà	34

2.1.5 L'elemento aria e la forza pneumatica dei venti	37
2.2 L'originalità della teoria umorale	42
2.2.1 L'equilibrio umorale: una questione di proporzioni. Il concetto di flegma	42
2.2.2 Umori, flegmi, muchi e la relazione organismo-ambiente	46
2.2.3 I temperamenti e la differenza di genere	50
2.2.4 La commistione degli umori tra forma e materia, fra corpo e anima	55
2.2.5 La malattia secondo Ildegarda: un modello di complessità	58
2.2.6. Sintesi secondo capitolo	64
Capitolo Terzo	69
Sull'interazione tra la medicina di Ildegarda e la Medicina di Genere: il ruolo degli estrogeni nella lettura della complessità	69
3.1 Introduzione	69
3.1.1 Contesto medico-scientifico attuale	69
3.1.2 Lo studio dei sistemi complessi: il ruolo dell'interfaccia biodinamica	71
3.1.3 Le anticipazioni di Ildegarda di Bingen	72
3.2 La Medicina di Genere	74
3.2.1 Differenza tra Sesso e genere	74
3.2.1.1 <i>Le cellule hanno un sesso</i>	76
3.2.2 Sesso e genere nelle patologie immunitarie e neurodegenerative	78
3.2.2.1 <i>Immunità sesso-genere specifica</i>	78
3.2.2.2 <i>Differenze di sesso nelle malattie neurodegenerative</i>	81
3.2.3 La differenza sesso-genere specifica nella lettura della complessità del processo patogenetico	85
3.2.3.1 <i>Gli estrogeni nell'interazione dinamica e multilivello tra organismo e ambiente</i>	86
3.3 Gli ormoni quali mediatori della relazione organismo-ambiente	87
3.3.1 Gli ormoni	87
3.3.2 Ormoni e stress	88
3.3.3 Ormoni, cervello e comportamento	89
3.4 Gli estrogeni e il loro recettore nella regolazione del comportamento sociale	90
3.4.1 Gli estrogeni e il loro recettore	91
3.4.2 Le funzioni degli estrogeni nel cervello	91

3.4.3 Estrogeni, cervello e comportamento	92
3.4.5 L'azione degli estrogeni mediata da ossitocina, vasopressina e neurotrasmettitori	94
3.5 L'epigenetica degli estrogeni e dell'ossitocina nella regolazione dell'interazione organismo-ambiente.....	96
3.5.1 Gli steroidi nella regolazione del comportamento sociale	96
3.5.2 L'epigenetica mediata dagli steroidi	97
3.5.3 Modifiche epigenetiche indotte da estrogeni	99
3.5.4 Epigenetica dell'ossitocina estrogeno-mediata	100
3.6 Il ruolo degli estrogeni e del loro recettore sull'asse Ipotalamo-ipofisi-surrene.....	102
3.6.1 L'asse Ipotalamo-ipofisi-surrene nell'interazione organismo-ambiente	102
3.6.2 Le differenze sesso-specifiche della risposta allo stress.....	104
3.6.3 Differenze di genere nella risposta allo stress	106
3.6.4 Interazione asse gonadico - asse ipotalamo-ipofisi-surrene.....	106
3.6.5 Ciclo mestruale e asse ipotalamo-ipofisi-surrene	107
3.6.6 Estradiolo e asse ipotalamo-ipofisi-surrene	108
3.6.7 Le differenze sesso-genere specifiche nell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene: osservazioni conclusive.....	109
3.7 L'azione degli estrogeni e il loro recettore sull'asse fegato- intestino-cervello	110
3.7.1 Il microbiota intestinale nella relazione organismo-ambiente.....	110
3.7.2 Differenze sesso-specifiche nel microbioma: cross talk bidirezionale tra microbiota e sistema immunitario.....	111
3.7.3 Influenza del microbiota intestinale sugli estrogeni circolanti: la circolazione enteroepatica.....	112
3.7.4 L'interazione fegato-asse ipotalamo-ipofisi-surrene.....	113
3.7.5 Fegato colestatico e repressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene	114
3.7.6 Acidi biliari: un canale di comunicazione tra fegato, cervello e intestino.....	115
3.7.7 Differenze sesso-genere specifiche nella funzionalità epatica	116
3.8 Gli estrogeni e il loro recettore: una potenziale interfaccia biodinamica per la lettura della complessità?.....	117
3.8.1 Modifica epigenetica del recettore degli estrogeni in risposta allo stress sociale	118
3.8.2 Il ruolo della sirtuina 1 nella regolazione epigenetica del recettore degli estrogeni nella risposta comportamentale alle condizioni di dolore.....	120
3.9 Sintesi e conclusione	121

3.9.1 Premesse.....	121
3.9.2 La complessità dell'interazione organismo-ambiente	122
letta attraverso l'interfaccia biodinamica.....	122
3.9.3 Dell'interazione tra medicina di Ildegarda e Medicina di Genere: gli estrogeni e il loro recettore come interfaccia biodinamica ?.....	123
3.9.4 Il ruolo degli estrogeni e del loro recettore nella definizione del comportamento sociale	125
3.9.5 Ruolo degli estrogeni e del loro recettore nell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene	126
3.9.6 L'azione degli estrogeni nella circolazione enteroepatica	127
3.9.7 Il recettore degli estrogeni nella lettura della complessità organismo-ambiente.....	129
3.9.8 Conclusione	130
GLOSSARIO	135
GLOSSARIO DEGLI ACRONIMI E DELLE ABBREVIAZIONI IN USO	135
GLOSSARIO DI TERMINI SPECIFICI NELLA TRATTAZIONE ILDEGARDIANA	141
BIBLIOGRAFIA	143
Bibliografia Primaria.....	143
Bibliografia generale.....	144
Ringraziamenti	185

Introduzione

Obiettivi del lavoro di ricerca

Il presente lavoro di ricerca prende avvio dallo studio dei testi profetici e delle opere naturalistiche e mediche di Ildegarda di Bingen (Badessa benedettina vissuta tra il 1098 e il 1179) con l'obiettivo di ispirare un nuovo modello di prevenzione e di cura della malattia cronica basato sul dialogo tra scienza e dottrine umanistiche. Nella visione ildegardiana ampia e complessa dell'origine della malattia, le cause vengono indagate a partire dalla relazione di interdipendenza tra uomo e creato: tengono in considerazione sia la dimensione fisica che quella escatologica, coinvolgono tutte le dimensioni dell'essere umano (corpo, anima e spirito), consentendo di superare una lettura riduzionistica del processo patogenetico e gettando le basi per un modello di prevenzione e cura della malattia cronica che possa essere definito "sistemico", in grado cioè di cogliere la complessità del legame uomo-cosmo. Tale modello non si limiterebbe a considerare la complessità dei sistemi biologici [1]: mettendo al centro l'unicità della relazione uomo-ambiente, vorrebbe piuttosto promuovere un nuovo concetto di cura personalizzata¹ [2, 3] - non più definibile solo tramite la medicina di precisione – che includa la partecipazione responsabile del paziente al percorso di cura. Un modello, dunque, in grado di integrare la visione riduzionistica dello studio della malattia con quella olistica, dove l'uomo viene considerato anche e soprattutto rispetto alla sua storia personale, alle sue relazioni, alla sua cultura e certo soprattutto in base alla sua dimensione più intima fatta di emozioni, sentimenti, pensieri come oggi le neuroscienze affettive stanno dimostrando. [4, 5, 6] Le malattie croniche quali il cancro, le malattie autoimmuni e neurodegenerative sono patologie multi-livello ovvero sono processi complessi in grado di svilupparsi nel tempo e nello spazio e pertanto non sono studiabili con un approccio meramente divisionista con cui si perde la dinamicità del processo e la sua mutevolezza. [7, 8] Ildegarda e il mondo medievale di cui fa parte ci suggeriscono che la medicina personalizzata deve comprendere la fitta rete di relazioni che il singolo individuo stabilisce con l'ambiente in cui la malattia nasce e si evolve: occorre considerare la dimensione psicologica, affettiva e spirituale che definisce e modifica nel tempo la personalità del singolo. Parlare di spiritualità in un modello di cura della malattia significa dare centralità al valore dell'essere umano rispettandone tutte le dimensioni, valorizzando la sua storia, il suo vissuto emotivo ma ancor più il suo percorso di vita che si concretizza, secondo Ildegarda, in uno stato di salute o di malattia. La malattia, dunque, è una storia personale, è la storia unica e irripetibile di ogni essere

¹ La medicina personalizzata e in particolare la Medicina di Genere sarà oggetto di approfondimento nel terzo capitolo di questo lavoro di ricerca. Richiamo qui i lavori di Langreth R. e Waldholz M., 2019.

umano e quindi va studiata considerando non solo la natura e l'origine del disturbo, ma il legame dello stesso con la dimensione più specificamente psicologica e spirituale della persona. È una malattia che va narrata dal paziente e ascoltata, nella sua unicità, dal medico.² [9, 10, 11] Mettere l'uomo al centro del processo di cura significa quindi, secondo Ildegarda, considerarlo al centro del Cosmo (proprio al centro della ruota, come da lei rappresentato³). Questo può gettare luce sul concetto di *Centric Patient* [12, 13]. *Centric Patient* può significare dunque, rendere partecipe il paziente del suo percorso di cura considerandolo il punto di congiunzione di processi complessi e multilivello: il processo della vita nell'organismo e quello della vita nell'ambiente. Il risultato si esplicita in strutture e modifiche organiche quali ad esempio, circuiti cerebrali e modifiche epigenetiche. Con l'obiettivo di porre le basi ispirative per il suddetto modello sistemico⁴, il metodo seguito in questa tesi è di partire dal pensiero di Ildegarda, evidenziarne le intuizioni e le anticipazioni, in relazione all'origine della malattia, rispetto alla moderna ricerca scientifica e valorizzare contemporaneamente quegli aspetti distintivi che possano ispirare le basi del modello di cura che vorrei proporre.

Metodologia del lavoro di tesi

Nei suoi testi, Ildegarda ha saputo interpretare in modo del tutto originale la teoria umorale⁵ coniugando la dimensione cosmologica e antropologica con lo studio del processo di insorgenza della malattia. Quello che rende la sua teoria umorale del tutto originale è la distinzione dei temperamenti tra uomo e donna in base al sesso [14] e l'aver saputo descrivere con le sue visioni la complessità del legame uomo-ambiente, dove gli umori dell'essere umano sono interdipendenti dagli elementi del cosmo. La malattia nasce dal disequilibrio umorale a sua volta legato a fattori sociali, fisici, psicologici, ambientali, spirituali che definiscono la relazione dell'essere umano, uomo e donna, con il cosmo. In sintesi, Ildegarda, attraverso l'originalità della sua teoria umorale utilizzando termini e concetti quali *flegmi* e *muchi*, sconosciuti ad altri autori contemporanei, ha messo in relazione la malattia con le differenze di sesso (biologiche) e di genere (socioculturali). Oggi sappiamo che sesso e genere sono strettamente e reciprocamente interrelati: come il sesso influenza il temperamento innato dell'individuo (con caratteristiche biologiche fenotipiche specifiche) ed è dunque legato alla genetica, il genere definisce le differenze di comportamento acquisito come lo stile di vita, il grado di percezione dello stress e del dolore, le abitudini alimentari ed è correlato alle modifiche epigenetiche in grado di modulare

² Sulla medicina narrativa vedi Smorti A., 2020; Smorti A., Fioretti C., 2015, Marini M.G., 2016;

³ v. fig.3 p. 29

⁴ Questo lavoro di ricerca ha l'obiettivo di ispirare la discussione di carattere epistemico intorno a un nuovo modello di approccio alla cura. Non ha una pretesa di porsi come studio di natura epistemica.

⁵ La teoria umorale rappresenta il modello di studio dell'insorgenza della malattia in epoca medievale. Prende avvio dalla cosmologia di Empedocle (V sec a.C.) e verrà elaborata da Ippocrate prima (460-377 a.C.) e Galeno poi (131-201). La teoria umorale metteva al centro della fisiologia e della patologia il bilancio di quattro diversi "umori" (considerati come fluidi) all'interno dell'organismo. Secondo la teoria, un eccesso o una deficienza di uno qualsiasi di questi fluidi avrebbero un influsso diretto sul temperamento (a sua volta definito in quattro classi dominate dall'umore corrispondente) e sulla salute dell'individuo.

l'espressione genica e i fenotipi biologici [15]. Le differenze di sesso si basano su costrutti biologici mentre le differenze di genere partendo dalla diversità fisiologica, inglobano anche la dimensione esistenziale: essere uomo ed essere donna nel mondo. Sorprende quindi che Ildegarda, in pieno medioevo, sia stata in grado di gettare le basi di quella che oggi viene chiamata Medicina di Genere, [16, 17] anticipandone, in particolare, alcuni principi connessi ai fattori sociali, culturali, ambientali in grado di determinare una predisposizione alla malattia diversa tra uomo e donna come anche un diverso decorso della stessa con sintomi e necessità di cure differenziate tra i due sessi. Le acquisizioni più recenti della Medicina hanno mostrato come sia il sesso che il genere hanno implicazioni importanti nell'epidemiologia, patofisiologia, nelle manifestazioni cliniche, psicologiche, nella progressione della malattia e nella risposta al trattamento. Oggi, infatti, sappiamo bene che la fisiologia umana e l'ambiente sono strettamente interconnessi e che l'ambiente, l'alimentazione e gli stili di vita hanno un forte impatto sulla patogenesi e il decorso delle malattie come il cancro e le malattie cardiovascolari. L'ambiente agisce sull'organismo non solo attraverso agenti tossici e infettivi ma anche attraverso fattori sociali, educativi, economici, anche genere-specifici, che possono aumentare la suscettibilità e il rischio di contrarre una specifica malattia, indipendentemente dal contributo della genetica e della variabilità biologica innata. [18] La complessità dello sviluppo della malattia in cui concorrono tutti i determinanti biologici, ambientali, sociali, psicologici non può essere studiata con un approccio causa-effetto, ma deve individuare fattori misurabili in grado di modificarsi in risposta ai cambiamenti dei sistemi interagenti: organismo e ambiente. Tali fattori potrebbero essere individuati come interfacce biodinamiche ovvero strutture biologiche dinamiche basate su processi naturali [19] le cui componenti rispondono a stimoli provenienti sia dall'organismo ospite che dall'ambiente con cui questo si relaziona, acquisendo modifiche che restano autonome e quindi misurabili. Integrando la visione complessa e armonica del legame macrocosmo-microcosmo, descritta dalle visioni ildegardiane in grado di unire il particolare all'universale, la malattia al percorso di vita dell'individuo, la vita emotiva e il sentire al temperamento - sia innato che acquisito - con l'importanza attribuita da Ildegarda alla distinzione di sesso, si ipotizza che la visione ildegardiana possa suggerirci di valutare il complesso ormone sessuale-recettore quale interfaccia biodinamica. Nell'insorgenza della malattia Ildegarda vede fondamentale il ruolo delle emozioni e, in generale, della sensibilità dell'individuo che stimola e plasma l'attività del cervello, organo relazionale per definizione, rendendo la malattia un percorso personale. Il meccanismo complesso delle emozioni agendo sul *milieu* interno [4, 5, 6], condiziona sia la propensione alla malattia che il suo evolversi. Per questo la ricerca si è focalizzata sul ruolo degli estrogeni nel mediare la relazione tra organismo e ambiente attraverso processi sia genetici che epigenetici in grado di definire e modificare i fenomeni di apprendimento e memoria, la "natura dei pensieri" (direbbe Ildegarda) e con essi i comportamenti. Ponendo il focus della ricerca sulla dimensione emotiva, viene data rilevanza a tutti quei determinanti di malattia connessi con le esperienze sociali, educative, culturali nonché a tutte le esperienze di vita come i traumi che rendono ogni uomo e ogni donna diverso anche

in relazione alla predisposizione verso una specifica patologia. Allo stesso tempo il ruolo degli estrogeni è stato indagato in quegli organi e sistemi in grado di rispondere alle sollecitazioni ambientali e non solo a quelle dell'organismo ospite, seguendo il percorso patogenetico descritto da Ildegarda nello spazio e nel tempo e comune, secondo la badessa di Bingen, a tutte le forme patologiche sia acute che croniche.

Risultati del lavoro di ricerca

Il modello ildegardiano di insorgenza della malattia ha permesso di descrivere un processo circolare (analogo a quello delle visioni di Ildegarda), in grado di leggere l'interdipendenza dei processi che legano i fenomeni ambientali a quelli fisiologici dell'organismo umano, misurabile attraverso la modifica dell'interfaccia biodinamica. In particolare la visione ildegardiana ci suggerisce che l'interazione tra gli estrogeni e i loro recettori possa essere identificata con il supporto materiale (dal lato dell'organismo) dell'interfaccia biodinamica, cioè del campo di interazione (che varia nello spazio e nel tempo) tra l'organismo e il suo ambiente. (Fig.1)

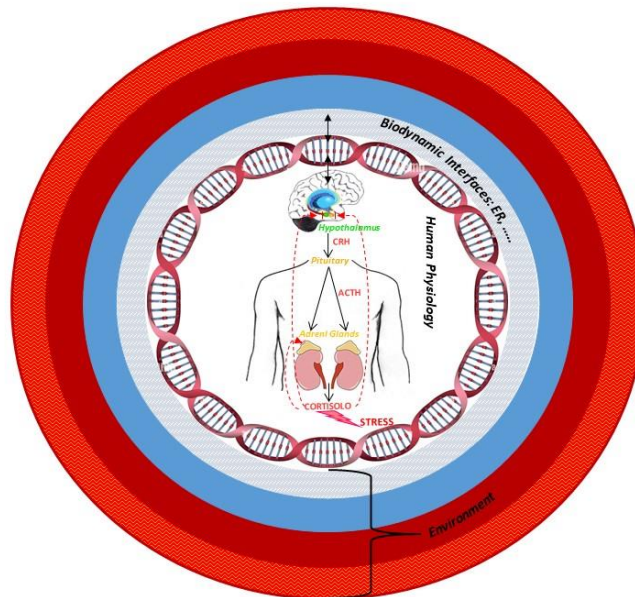


Figura 1 | Tratta da: On the Interplay Between the Medicine of Hildegard of Bingen and Modern Medicine: The Role of Estrogen Receptor as an Example of Biodynamic Interface for Studying the Chronic Disease's Complexity, di Melino S. e Mormone E. In: Front. Neurosci. 16:745138. La figura rappresenta il modello di interazione dinamica e multilivello tra organismo e ambiente. La dinamicità è espressa dal movimento circolare che nel contempo, simboleggia anche la multidimensionalità dei processi tra sistemi complessi. Il recettore degli estrogeni, come esempio di interfaccia biodinamica, modula l'interazione tra fattori di stress socio-ambientali esterni, il corpo e i conseguenti cambiamenti comportamentali. Le frecce indicano l'interazione bidirezionale e dinamica tra l'organismo e l'ambiente tramite l'interfaccia.

L'interfaccia così identificata, modificandosi, può segnalare disequilibri fisiologici mediante il coinvolgimento di mediatori da essa dipendenti (come sarà evidenziato nel terzo capitolo); potrebbe, inoltre, favorire una diagnosi precoce e ispirare nuove possibilità di cura della malattia. Gli estrogeni con il loro recettore possono essere una delle interfacce in grado di influenzare i meccanismi molecolari alla base della malattia cronica come espressione meccanicistica di fattori sociali, naturali, educativi a loro volta legati al mondo delle emozioni, della volontà e dei desideri dell'uomo (come le neuroscienze affettive hanno oggi dimostrato) [4, 5, 6] e che, spiega

Ildegarda, sono espressione della dimensione spirituale dell'uomo. In conclusione, lo studio di ricerca ha messo in evidenza certamente le anticipazioni della mistica e profetessa Ildegarda di Bingen rispetto alla medicina di genere che oggi raccoglie molte delle suggestioni della medicina ildegardiana ponendosi (come altre tradizioni mediche) in un atteggiamento olistico rispetto al paziente, ma con un particolare riguardo all'effetto del genere sulla patologia. La medicina di genere, infatti, indaga i determinanti di malattia connessi con il percorso educativo, sociale, geografico, etnico di ogni individuo, considerato sempre più come persona e non solo come paziente. Tuttavia, per cogliere davvero il valore del modello Ildegardiano di studio, comprensione e cura della malattia, occorre che la medicina di genere si spinga a leggere le complesse relazioni di interdipendenza tra uomo e universo, non limitandosi ai determinanti ambientali (seppur intesi nell'accezione più ampia come fattori sociali, educativi, fisici, culturali), ma considerando in una visione più olistica, il forte legame che unisce l'uomo al cosmo perché tutto, per Ildegarda, esiste per la salute dell'uomo. È, infatti, la coscienza di ognuno nel suo processo di affermazione, attraverso "la relazione sensibile" con il cosmo, a definire la propensione alla malattia. Questa relazione è basata su scelte responsabili che definiscono il percorso evolutivo del singolo, a sua volta in grado di influire sulla personale predisposizione alla malattia, o, viceversa, sulla capacità di conservare uno stato di salute duraturo. Dare importanza alla dimensione escatologica nello studio del processo patogenetico, significa far dialogare scienza e spiritualità, discipline umanistiche e scientifiche. La spiritualità è legata al cammino unico e personale di ogni individuo e plasma la natura e quindi il valore di ogni esperienza di vita rendendola funzionale al nostro percorso di autoconoscenza. La spiritualità può essere considerata in un modello di cura che riconosce l'unicità di ogni paziente e che pone al centro la persona chiamata ad ascoltarsi e a sentire il corpo sempre più come simbolo capace di comunicare il linguaggio più profondo dell'anima, in un cammino esistenziale inevitabilmente unico. Il modello di cura ispirato dalla lettura ildegardiana della complessità, supera la visione integrata per divenire, dunque, un approccio sistemico dove nel coinvolgimento responsabile del paziente si realizza quella sintesi tra salute e salvezza che è alla base di tutto il pensiero mistico e medico della badessa di Bingen.

Struttura della Tesi

La tesi sarà divisa in tre capitoli. Nel primo capitolo viene contestualizzata storicamente la figura di Ildegarda di Bingen per una comprensione della sua personalità, del suo genio e della sua formazione culturale, così da intendere, attraverso l'esempio della vita e dell'organizzazione dei monasteri benedettini, da lei fondati, il suo pensiero teologico, filosofico e medico. Si evincerà, da tale excursus, il profilo di Ildegarda: un unicum di concretezza e autentico misticismo; emergeranno finanche i tratti inerenti a quelle sue doti imprenditoriali e politiche che la resero di fatto, nella rilettura odierna, più vicina e simile all'uomo contemporaneo.

Il secondo capitolo si concentra sull'analisi del pensiero medico ildegardiano a partire dai suoi testi profetici e dalla descrizione dei simboli in essi contenuti. Il linguaggio simbolico, tipico della cultura medioevale pervade tutte le opere di Ildegarda, da quelle profetiche a quelle naturalistiche. Non si può pertanto prescindere dall'analizzare i simboli delle sue visioni se si vuole davvero comprendere il binomio salute-salvezza insito in tutte le opere della badessa benedettina. Tale passaggio è fondamentale, non solo per cogliere le anticipazioni di Ildegarda rispetto alle evidenze scientifiche attuali, ma anche per individuare nel suo pensiero antropologico-cosmologico e medico elementi ispirativi per l'interpretazione di quel legame uomo-universo in grado davvero di cogliere le esigenze dell'uomo contemporaneo alla ricerca di nuovi modelli valoriali e, soprattutto, nel campo della ricerca sia umanistica che scientifica, per offrire strumenti per la creazione di un modello che possa essere definito "sistemico", in grado cioè di cogliere la complessità del legame uomo-cosmo. A tal fine il secondo capitolo affronta l'analisi degli elementi distintivi della visione antropocentrica ildegardiana e della sua teoria umorale.

Il terzo capitolo sviluppa, in chiave scientifica moderna, il pensiero filosofico e medico della badessa traducendolo con le più recenti evidenze nel campo della Neuroendocrinologia, della Biochimica e delle Neuroscienze. Ildegarda anticipa non solo i principi della medicina di genere, ma, per mezzo della sua teoria umorale, suggerisce un processo patogenetico definibile attraverso stadi fondamentali nello spazio e nel tempo, comuni a tutte le forme di malattia. Questa parte del lavoro di tesi, dunque, segue la teoria ildegardiana dello sviluppo della malattia: verrà tradotto ogni passaggio indicando il ruolo degli estrogeni e del loro recettore quale interfaccia biodinamica, ovvero una struttura biologica complessa in grado di cogliere contemporaneamente le modifiche dell'organismo e quelle dell'ambiente e di modificarsi in modo indipendente dai sistemi interagenti. La conclusione dell'analisi porta a evidenziare le incredibili intuizioni di Ildegarda rispetto alla medicina di genere, ma nel contempo, ispira le basi epistemiche di un modello di cura della patologia cronica che non può prescindere dalla singolarità di ogni essere umano: la malattia non è, dunque, solo un processo fisiologico, ma è l'espressione del cammino esistenziale di ogni uomo e di ogni donna.

1. Capitolo primo

Ildegarda: la vita e le opere

1.1 Premessa

Per comprendere la visione antropologica e cosmologica di Ildegarda e, tema più importante per questa tesi, il suo pensiero circa l'origine della malattia, non si può prescindere dal conoscere la sua personalità, le grandi prove cui fu sottoposta durante la sua vita, l'influenza da lei esercitata sulle personalità più autorevoli del suo tempo. Ho pertanto ritenuto importante descrivere i tratti più salienti della sua biografia, consapevole che potranno aiutare nella comprensione delle sue opere, cogliendo quell'aspetto più peculiare della personalità di Ildegarda che unisce concretezza e spiritualità. La vita di Ildegarda di Bingen evidenzia il carattere del tutto unico e particolare del suo essere mistica e profetessa. Il suo non è un misticismo che si esprime nell'isolamento dal sociale ma, al contrario, trova manifestazione autentica nel rapporto continuo con la realtà: Ildegarda è completamente calata nella vita del suo tempo. La devozione, la sua vita esemplare, che ne ha reso possibile la santificazione⁶, sono il mezzo attraverso cui esprime un'autentica autorealizzazione. Forza e coraggio alimentate da una fede profonda, capacità di mettere in luce talenti straordinari nell'organizzazione, nella gestione della comunità benedettina (oggi diremmo "doti imprenditoriali"), arte oratoria, intuito politico, senso artistico, sensibilità per la bellezza, autorevolezza e una profonda umiltà in grado di renderla capace di parlare alle folle come ai potenti del suo tempo, la rendono una personalità dal fascino straordinario in grado di poter suscitare interesse da parte dell'uomo moderno.⁷ [20, 21, 22]

⁶ Ildegarda è stata proclamata Santa da Papa Benedetto XVI il 10 maggio 2012 e il 7 ottobre dello stesso anno, è stata nominata Dottore della Chiesa Universale. Vengono nominati Dottori della Chiesa Universale eminenti scrittori e studiosi che si sono distinti per la loro scienza nelle sacre dottrine e il cui titolo viene conferito per decreto del papa o del concilio ecumenico. La loro nomina prevede un accurato lavoro di valutazione della loro vita e delle loro opere il cui valore deve essere riconosciuto da tutti. Ci sono trentasei Dottori della Chiesa di cui quattro sono donne: Santa Teresa d'Avila, (1515-1582) Santa Teresa di Lisieux (1873-1897), Santa Caterina da Siena (1347-1380) e Santa Ildegarda di Bingen (1098-1179)

⁷ Nel ricostruire i passaggi fondamentali della sua vita ho fatto riferimento alla *Positio* ovvero al testo pubblicato dalla congregazione dei Santi in occasione della nomina di Ildegarda a dottore della Chiesa Universale e Santa nel 2012 e alla cronologia della vita di Ildegarda a cura di Michela Pereira riportata nella pubblicazione del *Liber divinatorum operum*. Mondadori: 2003. I riferimenti alle opere *Vita Sanctae Hildegardis* e *Regula Benedicti* non sono da lettura diretta ma riportate in maniera mediata dalle fonti su indicate. La *Positio* in particolare consta di nove capitoli cui si aggiunge la bibliografia e una raccolta iconografica. Nella *Positio* è presentato in modo articolato e approfondito tutto l'apparato probatorio documentale e testificale riguardante la vita virtuosa e le opere di Ildegarda di Bingen.

1.2 La vita nel Monastero

Ildegarda nacque nel 1098 a sud del Reno, nel paese di Bermersheim, vicino ad Alzey, nel territorio della sede vescovile di Magonza, in Germania, da una famiglia di possidenti terrieri che poteva vantare vaste proprietà e ricchezze pur non appartenendo all'alta nobiltà. Di Ildegarda bambina sappiamo poco a parte che fin da piccola ebbe il dono delle visioni e fu questo il motivo principale per cui i suoi genitori decisero di destinarla alla vita monastica di clausura, assecondando così anche l'uso di dare in dono a Dio un proprio figlio sulla base della volontà paterna, quale atto di riconoscenza verso il Signore. Nell'anno 1106-1107, all'età di otto anni, Ildegarda fu quindi destinata dai suoi genitori alla vita monastica come "oblata"⁸ e fu affidata alle cure di Jutta (1092-1136), nobildonna, figlia del conte di Sponheim che aveva compiuto la scelta di dedicarsi presso il monastero di Disibodenberg, alla vita di isolamento e preghiera delle monache dette "recluse". Fu Jutta ad occuparsi della sua formazione, prima di entrare formalmente nella regolare vita claustrale nello stesso monastero.

La *Vita Sanctae Hildegardis* [23] mette in evidenza che Ildegarda fin dai primi anni si distingueva per il suo equilibrio, la sua maturità, la sua purezza e il suo distacco dal mondo. A questo si aggiunge il fatto che, come già accennato, Ildegarda aveva ricevuto, fin dagli anni della fanciullezza, il dono delle visioni. Nelle parti autobiografiche della *Vita Sanctae Hildegardis*, la badessa benedettina riferisce di aver visto, quando era appena nel suo terzo anno di vita, una grande luce, che aveva invaso e scosso la sua anima:⁹ [23, 21, 24]

Dalla mia infanzia, quando le mie ossa, i miei nervi e le mie vene non avevano ancora raggiunto la pienezza della forza, ho questa visione nella mia anima fino al tempo presente, quando ormai ho più di settanta anni. La mia anima, secondo quanto Dio vuole, si solleva in alto, all'altezza del firmamento e nell'esperienza di un'aria diversa e si espande per raggiungere popoli diversi, per quanto in regioni lontane e in luoghi

⁸ Nella *Regula Benedicti* esiste un passo specifico per la normale consuetudine degli oblati (cap. 59). La Regola infatti prevedeva un'incorporazione nell'Ordine, molto prima dei tempi comunemente stimati normali, di una persona in età ancora molto giovane, in modo che potesse prepararsi e abituarsi al ritmo della vita monastica prima di professare i voti religiosi, insieme alla possibilità di acquisire in grado elevato una sana formazione e un profondo radicamento in una vita completamente consacrata a Dio. *Oblatus/a* significa offerto/a Dio.

⁹ La vita di Ildegarda ci è nota grazie alla corrispondenza epistolare che il monaco Ghilberto di Gembloux, come altri laici ed ecclesiastici del suo tempo, intrattenne con Ildegarda. A seguito di questa corrispondenza Ghilberto si trasferì a vivere tra il 1177 e il 1180 presso il monastero di Rupertsberg, fondato poco più di vent'anni prima da Ildegarda e qui lavorò alla biografia ildegardiana la cui stesura era iniziata per opera del monaco Goffredo di Disinbodenberg tra il 1173 e il 1176. La biografia sarebbe stata conclusa dal monaco Teodorico di Echternach dopo la morte di Ildegarda e la partenza di Ghilberto. L'agiografia di Ildegarda, *Vitae Sancte Hildegardis* [23] è ricca di passi autobiografici che Ildegarda affidò al monaco Volmar di Disinboderberg, il quale collaborò fin dall'inizio all'opera di scrittura delle visioni ildegardiane. Morto Volmar nel 1173, il lavoro fu consegnato proprio a Ghilberto, che pur costretto a interrompere il suo lavoro, si impegnò dopo la morte di Ildegarda, a diffonderne la fama nella sua regione di origine, il Brabante e le Fiandre. Grazie alla sua opera di diffusione, da una fondazione monastica di Utrecht, proviene un breve testo agiografico, la *Vita abbreviata* non redatta da lui ma proveniente dal suo insegnamento. La *Vita abbreviata* contiene solo testi scritti da Ildegarda stessa e per la parte finale, dalle monache di Rupertsberg. Per approfondimenti sulle fonti principali della biografia di Ildegarda cfr. anche la Cronologia di Pereira M in *LDO*, CXXXVIII, 2003 e Pereira M, 2017.

da me remoti. E nel vedere così queste realtà, le osservo anche secondo il variare delle nubi e delle altre creature. Queste cose non le ascolto con le orecchie del corpo e neppure nei pensieri del mio cuore, e non le percepisco per interazione dei miei cinque sensi, ma unicamente all'interno della mia anima, con gli occhi aperti, per cui nelle mie visioni non subisco mai il venir meno dell'estasi: le vedo in stato di veglia, di giorno e di notte [...] Infatti lo splendore che vedo non è collocato in un luogo, ma è molto più luminoso di una nube che passa davanti al sole, e non riesco a misurarne l'altezza né l'ampiezza. Si chiama ombra della Luce Vivente, e come il sole, la luna e le stelle si vedono nell'acqua, così le sacre scritture, i sermoni, le virtù e certe opere degli esseri umani mi si manifestano risplendendo come immagini di essa. Di quello che vedo e apprendo in quella visione, inoltre, conservo il ricordo per molto tempo, e nello stesso momento vedo, ascolto e conosco, e quasi istantaneamente comprendo quel che conosco. Invece, le cose che non vedo non le conosco, perché sono quasi priva di istruzione. E su quelle di cui scrivo, che provengono da quello splendore, non riporto altro se non le parole che ho udito, e lo faccio in un latino imperfetto. Le parole che ascolto non sono come quelle che risuonano sulla bocca della gente, ma come una fiamma abbagliante e come nuvole che passano nell'aria trasparente. Non posso assolutamente vedere che forma abbia questo splendore, allo stesso modo in cui non posso guardare fissamente la sfera del sole. Tuttavia, qualche volta riesco a scorgere in esso una luce diversa, che per me si chiama Luce Vivente; però non la vedo di frequente e riesco a definire la sua forma ancor meno di quella dello splendore di cui ho parlato prima. E quando vedo questa luce mi si sgombra la memoria di ogni tristezza e dolore, e allora mi comporto come una ragazzina nella sua semplicità, e non come una donna anziana. Mai la mia anima resta priva di quel primo splendore, che si chiama ombra della Luce Vivente e che vedo come se guardassi una nube luminosa nel firmamento senza stelle, e in esso vedo le cose di cui parlo, che provengono dal lampo della Luce Vivente.¹⁰ [25, 26]

Le visioni l'accompagnarono per tutta la vita, che fu al contempo caratterizzata da frequenti e gravi malattie.¹¹[27] L'esperienza della sofferenza personale diede a Ildegarda la possibilità di sperimentare su di sé la fragilità dell'essere umano e quel linguaggio sottile tra anima e corpo che ella descriverà nel *Liber divinatorum operum* [28] e che, come vedremo nello sviluppo di questo lavoro di ricerca, è fondamentale per comprendere il percorso di vita di ogni persona. La malattia sviluppò in

¹⁰ I passi autobiografici sono stati tratti in parte dalla *Vita Sanctae Hildegardis*, M. Klaes (a cura di), Opera attribuita ai monaci Godefridus monachus Montis S. Disibodi m 1175 e a Theodoricus Epternacensis, monachus, (nota 12 e 13) e in parte dall'*Epistola 103r* in cui, nel 1175, Ildegarda aveva descritto le modalità delle sue visioni a Ghilberto di Gembloux. L'epistola è contenuta nell'epistolario ildegardiano, *Hildegardis Bingensis Epistolarium*. Il testo dell'*Epistola 103r* è stato ripreso in diversi testi agiografici, tra cui quello della vita abbreviata di Ghilberto di Gembloux ed è il testo di riferimento per la traduzione riportata in questo paragrafo della tesi. La traduzione e i commenti sono tratti dal lavoro di Pereira M, 2017.

¹¹ Nella stessa *Epistola 103r*, come riferito alla nota precedente, Ildegarda nel descrivere la sua infermità dice: «Ma io giacevo malata nel letto, dove Dio mi aveva costretta. Tutto il mio corpo era pervaso da disturbi dovuti all'aria, sicché le mie vene e il sangue, la carne e la pelle, le viscere e le ossa sembravano inaridirsi, come se la mia anima fosse in procinto di uscire dal corpo». L'aria secondo Ildegarda è connessa «alla via del nervo e della razionalità», come avrò modo di chiarire nei capitoli dedicati alla teoria umorale. È presumibile che la sua malattia fosse legata a problemi del sistema nervoso. Lo storico della scienza Charles Singer ha identificato la malattia di Ildegarda con «l'emicrania classica». K. Foxhall, 2014. [27]

Ildegarda la capacità di dare conforto e guarigione alle altre persone e la consapevolezza del potenziale valore escatologico della malattia. Ildegarda tenne “segrete” le visioni fino all’età di quarantadue anni. Fino a quel momento solo Jutta fu a conoscenza delle visioni e, in seguito, il monaco Volmar che assisterà Ildegarda nella stesura dei suoi libri fino alla morte, avvenuta pochi anni prima di quella della Badessa.

Nella festa di Ognissanti (1° novembre) del 1112, insieme a Jutta, che nel frattempo era diventata sua *magistra*, e insieme a una terza giovane donna, che si chiamava ugualmente Jutta, Ildegarda fu accettata come reclusa e monaca nel monastero di Disibodenberg. [29] Il monastero dedicato a San Disibodo, come altre fondazioni religiose del tempo, ospitava accanto alla comunità maschile, il reclusorio per religiose la cui vita materiale e spirituale dipendeva dall’abate: qui entrarono Jutta ed Ildegarda. La vita monastica era scandita dalle ore della Regola benedettina: il tempo dedicato alla preghiera in comune, al canto, all’ascolto della lectio divina, si alternavano alle ore dedicate al lavoro da ogni monaco e monaca secondo una perfetta organizzazione della comunità capace di valorizzare i talenti di ognuno e l’equilibrio tra anima e corpo¹²[30]. Sotto la direzione di Jutta, Ildegarda apprese il canto dei salmi con il salterio o arpa a dieci corde e fu introdotta alla conoscenza della notazione musicale dei salmi. Ildegarda, inoltre, si dedicò allo studio della Sacra Scrittura e della liturgia monastica, conseguendo anche una buona informazione sui Santi Padri della Chiesa.¹³ Non possediamo alcuna notizia precisa sugli anni che Ildegarda trascorse nella clausura femminile del monastero di Disibodenberg. Certamente raggiunse una profonda formazione spirituale ed ebbe sempre il favore e la fiducia della sua maestra Jutta. Il carattere, l’autorevolezza, le sue doti di comprensione e intuito pratico ed organizzativo, porteranno Ildegarda ad essere eletta dalle sue consorelle, dopo la morte di Jutta avvenuta il 22 dicembre 1136, nuova superiora (*magistra*) della comunità. In questo periodo ella aveva trentotto anni di età. Già sotto Jutta, che si spense all’età di quarantacinque anni, l’eremo femminile (che inizialmente contava solo Jutta ed Ildegarda), si era sviluppato in un regolare monastero, dal momento che molte famiglie nobili della regione avevano inviato per educazione al Disibodenberg le loro figlie, le quali avevano in seguito abbracciato la vita monastica. Sotto la direzione di Ildegarda assistiamo al passaggio a una “discreta” moderazione che rende più “vivibile” la Regola benedettina alleviando il rigido rigorismo ascetico di Jutta. Ildegarda che in tutti i suoi libri profetici esalta la discrezione come “eletta tra le virtù”, abbrevia i tempi della preghiera e dei servizi liturgici e le troppo dure prescrizioni alimentari. Parlando della *discretio* dice, infatti: «La discrezione rafforza le opere sante temperandone il rigore, in modo che l’uomo imponga al suo corpo quel tanto di sacrificio che non lo porti alla rovina per un eccesso di costrizione» [31].

¹²L’organizzazione dei monasteri benedettini è stata recentemente presa in considerazione come esempio di organizzazione ideale in ambito imprenditoriale. Vedi Folador M, 2006.

¹³ I Padri della Chiesa sono i cristiani che hanno contribuito alla corretta formulazione delle verità di fede fino al VI secolo in occidente e fino all’VIII secolo in Oriente.

Attenta alle esigenze del corpo, che non considera affatto la tomba dell'anima ma il tempio dello Spirito Santo, Ildegarda, dunque, mostra subito di essere una vera autorità spirituale delineando una sua specifica interpretazione della Regola benedettina che ella stessa commentò a favore, in primo luogo, della sua comunità monastica [32]. Dal 1112 fino al 1150-51, cioè per uno spazio di tempo di circa quarant'anni, Ildegarda visse sul Disibodenberg. Durante questo periodo la grande abbazia benedettina, composta come detto, da una comunità maschile e una femminile, crebbe anche per la fama che Ildegarda aveva raggiunto. Fu grazie alle sue capacità che la comunità femminile ebbe un forte incremento. In questi anni Ildegarda si occupò dell'espansione della struttura e seguì i lavori edilizi di ampliamento; esperienza che le sarebbe stata utile successivamente quando edificò il suo monastero a Rupertsberg.

La *Vita Sanctae Hildegardis* accentua il fatto che Ildegarda non abbia ricevuto alcuna formazione scolastica o accademica. In particolare, mancavano a colei che sarebbe diventata il riferimento autorevole dei potenti del tempo, conoscenze approfondite nella lingua latina. Risulta comunque difficile stabilire con precisione il contenuto e l'orizzonte formativo di Ildegarda, poiché la veggente nei suoi scritti non cita le fonti da lei utilizzate e non abbiamo alcuna conoscenza sulle biblioteche dei monasteri di Disibodenberg e di Rupertsberg¹⁴ e quindi sulle sue letture. La difficoltà della comprensione dei suoi scritti è in parte legata alla mancanza di fonti di riferimento su cui Ildegarda deve aver fondato la sua conoscenza enciclopedica (a dispetto della sua autodefinizione di "indotta", come spiegherò di seguito), ma soprattutto all'originalità del suo pensiero rispetto al sapere del tempo. Per Ildegarda, dicevamo, formazione culturale significava prima di tutto conoscenza della Bibbia, dei Santi Padri e della Liturgia. Non conoscendo approfonditamente il latino, ella dovette fare riferimento, per la stesura dei suoi scritti, a un collaboratore esperto in tale lingua. Nel corso di alcuni decenni questo compito fu svolto (come già anticipato), dal monaco, suo segretario, Volmar. Per un tempo più breve, all'inizio della sua attività letteraria, si era servita della monaca Richardis di Stade, e a conclusione di tale attività, del monaco Gilberto di Gembloux. Ildegarda stessa, in numerosi scritti, accenna alla propria cultura superficiale e si qualifica in modo permanente e con insistenza come "*paupercula forma*" oppure "*simplex homo*". Nella introduzione al commento della *Regula Benedicti* scrive addirittura: «Et ego paupercula femina et humano magistero indocta [...]» [33], ponendosi con queste definizioni nella tradizione dei "*paueres spiritu*", dei poveri di spirito, che secondo il Vangelo possedevano il regno dei cieli. Ildegarda, dunque, definendosi "fragile e indotta" induce a farsi riconoscere l'autorevole compito di esprimere la parola di Dio. La sua mancanza di conoscenza unita alla profonda umiltà, come riconosciuto ai poveri di spirito, sono il terreno più ricettivo e fertile per trasmettere la vera conoscenza che appartiene a Dio. Ildegarda non solo raggiunse una profonda

¹⁴ Il monastero di Rupertsberg fu creato da Ildegarda tra il 1146 e il 1148 come fondazione indipendente dalla comunità maschile del monastero di Disibodenberg.

conoscenza dei sacri testi ma anche della farmacologia medievale e della medicina, acquisita grazie a varie influenze. Tra tutte, il *Periphyseon* di Scoto Eriugena, gli scritti della scuola medica salernitana (tra cui il *De elementis* di Marius e il *Pantegni* di Ali ibn al-Abbas al-Magusi, di cui la prima parte, detta *Theorica*, fu interamente tradotta da Costantino e la seconda parte, detta *Practica*, fu invece tradotta da un suo allievo: Giovanni Afflacijs).[34] Contribuirono alla sua conoscenza dell'arte medica, in particolare riguardo l'utilizzo delle piante a fini curativi, la stessa organizzazione del monastero benedettino che prevedeva la realizzazione dell'*Hortus conclusus*, orto chiuso, circondato da alte mura la cui struttura venne codificata nel 534 nella *Regola di San Benedetto*.¹⁵ Al suo sapere concorsero anche gli intensi scambi che le fondazioni di Ildegarda ebbero con altri monasteri della regione renana, le cui biblioteche erano ricche dei testi più attuali del tempo.[35] Altri scambi avvennero attraverso i viaggi che Ildegarda fece in tarda età (vedi paragrafo successivo) e alla consuetudine dei monasteri, soprattutto benedettini, di ospitare laici. Uno dei passi autobiografici di Ildegarda racconta di un misterioso filosofo (identificato con il conte Embrico I) [35] che soggiornò a Rupertsberg per alcuni anni nel periodo tra la conclusione del primo libro di Ildegarda, lo *Scivias* e l'inizio della scrittura del *Liber divinorum operum*.

1.3 L'attività pubblica

Le visioni di cui Ildegarda fu oggetto fin dall'infanzia divennero, con il passare del tempo, sempre più forti e pressanti. Una voce celeste (*vox de caelo*), come lei stessa riferisce nell'introduzione allo *Scivias*, le intimò di scrivere, a metà circa della sua vita, quello che vedeva e sentiva. La Luce Vivente trasformò Ildegarda in una annunziatrice dei misteri di Dio e da allora ella fu denominata "*prophetissa teutonica*" o "tromba di Dio". È la stessa Ildegarda a sottolineare che le sue visioni non fossero frutto di immagini prodotte dalla sua mente ma fossero invece generate dalla sua anima. Alla luce dello Spirito le si dischiudeva il senso delle Scritture di cui ella coglieva il significato più autentico, "invisibile" e spirituale.

Ildegarda, all'inizio, cosciente che il suo compito profetico le avrebbe attirato vergogna e problemi legati all'opinione pubblica, cercò di sottrarsi a questo grande incarico. Tuttavia, a seguito di una malattia debilitante che la costrinse a letto per molto tempo, rendendola incapace di occuparsi delle incombenze del Monastero (e che lei giudicò come un monito di Dio), diede seguito all'incarico assegnatole e cominciò a scrivere. Ildegarda iniziò con la stesura dello *Scivias*, il suo primo scritto sulle visioni, che si protrasse per una durata di circa dieci anni (1141-1151). A metà circa della stesura dello *Scivias*, Ildegarda decise di chiedere consiglio a Bernardo di Chiaravalle (1090-1153), la più grande autorità ecclesiastica del tempo, circa il suo dubbio di procedere nella stesura del libro o sospendere. Nella sua lettera a

¹⁵ L'*Hortus Conclusus* prevedeva una fontana centrale simbolo di Cristo che dà vita e la suddivisione in quattro zone: *horti*, dedicata alle verdure, *pomaria* per gli alberi da frutto, *viridaria* con giardini e piante ornamentali e infine *herbaria* dedicata alle piante officinali. Il monastero di San Gallo in Svizzera, ci offre un esempio piuttosto preciso dell'organizzazione dei giardini dell'epoca.

Bernardo di Chiaravalle, Ildegarda «mise in chiaro che riceveva le sue visioni nello spirito del mistero, in *spiritu mysterii*, non con gli occhi della carne, ma con quelli dell'anima. Come una fiamma divorante, la visione toccava il suo cuore e la sua anima e le insegnava le profondità della relativa interpretazione» [36]. Bernardo rispose a Ildegarda con prudenza e la incoraggiò congratulandosi con lei per la grazia di Dio che la guidava e la esortò a procedere con umiltà. Inoltre, aggiunse Bernardo, «Ildegarda aveva sperimentato una erudizione e una unzione interiore, *interior eruditio [...] et unctio*, che rendevano inutile qualsiasi altra esortazione» [36]. Un'ulteriore conferma arrivò a Ildegarda negli anni 1147-48, in occasione del *Sinodo di Treviri* che si tenne dal novembre 1147 al febbraio 1148. Alla presenza delle più importanti autorità ecclesiastiche del tempo, tra cui lo stesso Bernardo di Chiaravalle, per intercessione dell'arcivescovo di Magonza e dell'abate Kurno, fu reso noto il dono delle visioni di Ildegarda. Dopo un attento esame dei suoi scritti (Ildegarda in quel momento stava scrivendo lo *Scivias*), papa Eugenio III riconobbe ufficialmente le doti di veggente della badessa benedettina. Dopo questo evento, Ildegarda fu apertamente riconosciuta come un'autorità ecclesiastica munita di approvazione pontificia, le cui parole avevano quindi il consenso del papa, di un sinodo ecclesiastico e dei più alti esponenti del clero.

Mentre era intenta alla stesura dello *Scivias*, la badessa prese l'iniziativa per la creazione di un proprio monastero. Anche questa decisione avvenne in seguito a una visione in cui, racconta, ricevette l'ordine di trasferire le sue monache in una fondazione indipendente. Si tratta del monastero di Rupertsberg, situato sulla riva sinistra della Nahe, presso la confluenza con il Reno, nelle vicinanze di Bingen. I motivi che spinsero Ildegarda a questa scelta non sono chiari ma certamente uno era l'ormai inadeguatezza del monastero di Disibodenberg a ospitare le numerose monache che, richiamate dalla fama della badessa, avevano intrapreso lì la vita monastica. La fondazione del monastero di Rupertsberg avviene negli anni dal 1147 al 1150. Sappiamo che la decisione di Ildegarda non fu accettata senza critiche da parte del monastero maschile di Disibodenberg: la sua fama aveva apportato un grande contributo alla reputazione e all'importanza dello stesso monastero. Sul Disibodenberg, infatti, accorrevano molte persone che giungevano per incontrare la badessa: per chiedere una guarigione, un consulto spirituale o anche per motivi sociopolitici. Ildegarda era divenuta una vera autorità tanto che abbiamo testimonianza anche di incontri con gli ebrei, che ella tentò di persuadere alla verità del cristianesimo, partendo dai testi della tradizione ebraica. Quindi, la partenza di Ildegarda era vista con preoccupazione dai monaci, i quali temevano una perdita di importanza dell'abbazia, come testimoniano le loro lettere di protesta. A seguito delle forti resistenze e dell'impossibilità a procedere in questa progettualità, come altre volte accadde nella vita di Ildegarda, ella fu colpita da una grave malattia che le rese impossibile seguire le attività del monastero. Solo a quel punto i monaci e l'abate di Disibodenberg si resero conto che non era possibile impedire la partenza della Badessa, riconoscendo nella sua malattia un segno di Dio ad agire. Probabilmente nell'anno 1150, Ildegarda con altre venti monache di nobili origini,

si trasferì nel nuovo monastero di Rupersberg. I primi anni non furono semplici, sia per le condizioni del monastero, che necessitava di ristrutturazione e che rese difficile l'adattamento di alcune monache, sia per i problemi e le incomprensioni con il monastero di Disibodenberg, che si acquietarono solo intorno al 1158, anno in cui il Monastero di Rupersberg ottenne il suo riconoscimento e la sua indipendenza. Ildegarda seppe essere sia Madre spirituale che encomiabile custode dei diritti del suo monastero. Ottenne protezioni ed esenzioni fiscali, non esitò a recarsi personalmente sia dal papa che dall'imperatore Federico Barbarossa e seppe creare le condizioni per uno sviluppo rapido e solido del suo monastero che poteva ospitare fino a cinquanta monache e avere anche spazi riservati a servi e a molti ospiti. A causa delle sempre più alte richieste per entrare nel monastero di Rupersberg, Ildegarda nel 1165 decise di dare vita a una seconda fondazione. Questa volta però non costruì il monastero dalle fondamenta ma optò per il vecchio monastero agostiniano sito in Eibingen, sulla riva destra del Reno di fronte a Bingen. Per l'amministrazione della nuova casa ella insediò una priora, tenendo per sé il titolo di badessa. Per molti anni Ildegarda usava attraversare il Reno con la barca due volte la settimana per dirigere e regolare personalmente gli obblighi per il nuovo monastero.

Negli anni successivi alla fondazione del monastero di Rupertsberg, l'attività di Ildegarda, prima concentrata all'interno della comunità monastica, cominciò a rivolgersi anche all'esterno, con scambi epistolari e frequenti viaggi. La spinta a uscire dal monastero veniva dalla preoccupazione, alla base dell'ispirazione di tutte le sue opere profetiche, per la perdita dei valori spirituali, l'emergere di movimenti eretici (i Catari)¹⁶ [37] e in generale per le grandi difficoltà in cui versava la Chiesa che durante gli anni in cui visse Ildegarda, conobbe anche la coesistenza di due papi.¹⁷ [38] Sempre negli anni compresi tra il 1152 e il 1163 Ildegarda intraprese diversi viaggi visitando monasteri e predicando a monaci e monache. Ildegarda si spostò tra Treviri, Magonza, Krauftal, Bamberg, Boppard, Andernach, Siegburg, Werden, Liegi ovvero in un raggio piuttosto ampio utilizzando sia la via fluviale che gli spostamenti via terra. I viaggi in cui incontrò anche singole persone e non solo comunità monastiche, alimentarono il ricco epistolario con cui Ildegarda consolidava i legami istituiti durante i viaggi. Tra il 1163 e il 1174 i viaggi si intensificarono: Ildegarda visitò monasteri e importanti sedi vescovili come Treviri e Colonia e sempre di più i soggiorni della badessa furono caratterizzati dall'attività, del tutto eccezionale per una donna, di predicazione.

Nel terzo capitolo della *Vita* sono narrati i miracoli di Ildegarda: si tratta in genere di guarigioni che vengono descritte nominando le persone guarite, le malattie, la

¹⁶ I Catari furono un movimento eretico Cristiano diffuso in Europa nel medioevo, dal X al IX secolo. Nel 1208 papa Innocenzo III bandì una crociata contro di loro (la prima di Cristiani contro cristiani) e papa Gregorio IX istituì il tribunale dell'Inquisizione per debellare definitivamente il movimento eretico. Piccinni G, 2007.

¹⁷ Nel 1159 vi fu lo scisma con l'elezione di papa Alessandro III e dell'antipapa Vittore IV, sostenuto dal partito dell'imperatore Federico I che durò fino al 1178. Piazzoni AM, 2003.

procedura delle guarigioni e la presentazione di testimoni, che erano stati presenti agli eventi e che confermavano ogni cosa con giuramento. Ildegarda operò anche degli esorcismi e tra tutti è particolarmente noto quello riferito alla nobile Sigewize. La donna da tempo malata o posseduta fu curata per molto tempo dal suo abate Gandolfo e dalla comunità locale anche seguendo le raccomandazioni di Ildegarda a cui l'abate chiese consiglio vista la sua fama di guaritrice. Sigewize viene descritta come posseduta dal demonio, incapace di agire e pensare, oppressa nella sua anima e pervasa da umori malati. Purtroppo, la malattia di Sigewize continuò a ripresentarsi finché l'abate decise di inviarla al monastero di Rupersberg nel 1169, ed affidarla alle cure di Ildegarda che alla fine, riuscì a guarirla. Phililips e Boivin sostengono che quello di Sigewize è un primo esempio di concettualizzazione e utilizzo di un modello bio-psicosociale per trattare una malattia complessa. Ildegarda ebbe un vero approccio integrato applicando i corretti cambiamenti dietetici e utilizzando i rimedi naturali per ristabilire l'equilibrio umorale, si prese cura della psiche e dell'anima attraverso lunghe ore di confronto verbale con Sigewize e il "suo demone", non sottovalutò l'aspetto sociale integrando la donna nelle attività della comunità monastica avendo sempre al suo fianco una consorella che fosse in grado di ascoltarla e di supportarla nei momenti di maggior difficoltà e nello stesso tempo monitorasse gli effetti delle cure. La nobile Sigewize riuscì a superare la sua malattia grazie alla capacità di Ildegarda di individuare i fattori sociali, psicologici, spirituali e fisiologici coinvolti nella malattia della giovane donna e di integrarli nel metodo di guarigione. Possiamo già intravedere le basi dell'approccio olistico ildegardiano alla cura dove l'equilibrio biologico, psicologico e spirituale viene ristabilito inserendo la malattia in una narrativa che è unica e personale e dove la sua comprensione richiede una relazione empatica tra terapeuta e paziente. [39]

Negli ultimi anni della sua vita avvenne un episodio importante che evidenzia ancora una volta il coraggio, l'autorevolezza e l'indipendenza della mistica visionaria. Nell'anno 1178 ebbe luogo un grave dissidio tra la Chiesa di Magonza e il monastero ildegardiano del Rupertsberg. Il monastero aveva permesso la sepoltura sul suo territorio di un nobile prima scomunicato, il quale però prima della sua morte si era riconciliato con la Chiesa. Immediatamente prima della sua morte il nobile aveva ricevuto i sacramenti della penitenza, dell'unzione degli infermi e della santa eucaristia. Ormai prossimo alla morte, era ritornato pentito nel seno della Chiesa, e la sua sepoltura avvenne alla presenza di un sacerdote. La pretesa proveniente da Magonza di esumarne il corpo e di seppellirlo altrove mancava, quindi, di una vera base giuridica. Di fronte alle forti pretese dei prelati maguntini di disepellire il corpo del defunto, Ildegarda si oppose, non ritenendo giustificata la richiesta. Si appellò a una visione che aveva a tal proposito ricevuto e che la obbligava ad agire in tal senso informando i prelati di Magonza (scrive: «coacta sum ad scribendum ista»). Il rifiuto di Ildegarda non fu accettato e i prelati maguntini applicarono la pena dell'interdetto, cosa che provocò grande dolore alla badessa. Alla comunità venne proibita la pubblica celebrazione della santa messa e

la possibilità di ricevere l'eucaristia, anche se fu concesso il ricevimento della comunione una volta al mese, come informava Ildegarda in una sua lettera ai prelati di Magonza. Le monache inoltre erano autorizzate a recitare l'ufficio e a leggere le letture solo a bassa voce e a porte chiuse. «In varie lettere ai prelati di Magonza e all'arcivescovo maguntino Cristiano di Buch, Ildegarda si adoperò con toni dimessi perché si abolisse l'interdetto, sottolineando di aver avuto sempre davanti agli occhi e di aver agito secondo la corretta procedura canonica». [40] La lettera ai prelati di Magonza è significativa per le motivazioni che, spiega Ildegarda, sono alla base della sua richiesta di sospensione dell'interdizione. Ella sottolinea gli aspetti più importanti del significato della musica e del canto liturgico che per Ildegarda sono la massima espressione dell'armonia del creato, strumento di elevazione spirituale e di comunione con Dio.

Dopo una lunga malattia, Ildegarda si spense il 17 settembre 1179, circondata dalle consorelle nel monastero del Rupertsberg. La *Vita Sanctae Hildegardis* specifica che Ildegarda sapesse da tempo il giorno della sua morte e ne avesse dato comunicazione alle altre monache. «La previsione dell'ora della propria morte rappresenta nella tradizione cristiana un segno speciale dell'unione con Dio, quasi una grazia di elezione e predestinazione». [41] Nella *Vita Sanctae Hildegardis* si racconta che alla morte di Ildegarda apparvero nel cielo segni di luminosità simili alle immagini delle sue visioni.

1.4 Le opere principali

L'opera letteraria di Ildegarda è contrassegnata da una grande versatilità. Essa comprende opere di contenuto teologico, omelie con l'esegesi del Vangelo, scritti agiografici, testi di scienze naturali e mediche, una composizione melodrammatica sulle virtù, canti spirituali e un ampio epistolario. A questi si aggiungono un alfabeto inventato da Ildegarda e una lingua ignota da lei creata, la cui interpretazione è ancora incerta. Le sue opere erano dirette ugualmente al clero e al popolo e i suoi scritti riguardano i semplici fedeli come i dotti teologi e i grandi uomini di Chiesa. L'elemento unificante di tutti i testi e dei vari generi letterari è l'appello di Ildegarda a riconoscere i suoi scritti come frutto di una "*vera visio*", garante della loro verità.

Centrale in tutte le sue opere, sia in quelle profetiche che in quelle naturalistiche, è il tema della salute: espressione dell'intimo legame tra uomo e cosmo. La salute è una tensione dinamica verso l'armonia tra corpo e anima, tra organismo e ambiente, tra equilibrio umorale e percorso di vita. Essere in buona salute significa essere nella direzione dello spirito, assecondando i desideri e la volontà dell'anima. Guarire dunque è salvarsi: la malattia assume un significato escatologico. In questo paragrafo esporrò brevemente i contenuti delle principali opere ildegardiane proprio facendo riferimento a quel concetto di "salute" che ha ispirato questo lavoro di ricerca.

Al centro dell'attività letteraria di Ildegarda è situata la cosiddetta trilogia delle visioni. Essa è costituita dallo *Scivias* (composto tra il 1141 e il 1151), dal *Liber vitae meritorum* (apparso negli anni 1158-1163) e il *Liber divinorum operum* (scritto tra il 1163 e il 1174).

1.4.1 *Scivias*

Lo *Scivias* (1141-1151) comprende ventisei visioni ed è articolato in tre libri. La prima parte comprende sei visioni ed è relativa all'uomo e al cosmo: la terza visione è il noto *Uovo cosmico* con cui Ildegarda sintetizza la relazione tra l'uomo e l'universo e la natura degli elementi. La seconda parte contiene sette visioni ed è dedicata alla Chiesa. La terza con tredici visioni costituisce un percorso lungo le mura quadrangolari della Gerusalemme celeste fino all'incontro finale con Dio che segna la fine dei tempi. Ricchissimo di simboli e immagini profetiche, il testo il cui titolo significa "conosci le vie" ci descrive l'intero viaggio della salvezza che «conduce le stelle luminose/umanità nel grembo di Eva a ricongiungersi alle stelle del cielo»[42]. Il libro descrive le vie di Dio verso gli uomini attraverso la creazione, la redenzione e la Chiesa e le vie degli uomini verso Dio attraverso l'accettazione dell'esistenza creaturale e di una vita vissuta nelle virtù. *Scivias* parla della salute spirituale come requisito imprescindibile per la salute fisica. Prima del peccato originale l'uomo viveva in armonia con il cosmo in virtù della Grazia divina. A seguito del peccato originale egli ha perso la salute e la beatitudine: la vita è dunque un percorso di ascesa dove l'uomo, soltanto seguendo la strada delle virtù, potrà ricongiungersi a Dio riconquistando la salute. In questa vita, per Ildegarda, è impossibile arrivare a uno stato di salute duraturo: l'uomo deve in ogni momento riconquistare l'equilibrio psico-fisico attraverso la strada che porta a Dio, alla Luce Vivente che, per opera dello Spirito, è dentro ogni uomo. In ultima istanza, avvicinarsi a Dio significa conoscere sé stessi. Alla fine dei tempi l'anima e il corpo saranno riuniti come un'anima purificata in un corpo glorificato, libero da conflitti e malattie. La salvezza rappresenta la salute ultima e perfetta che può essere raggiunta solo attraverso la grazia. L'integrità del corpo è congiunta con l'integrità dell'anima.[43]

1.4.2. *Liber vitae meritorum*

Il *Liber vitae meritorum* è un insegnamento sulle virtù, un vero trattato di "psicanalisi" ildegardiana. Si compone di sei libri, dove vengono presentate trentacinque coppie di virtù e di vizi, ordinati in gruppi e in contrapposizione tra loro. In questa dialettica vengono evidenziate, con immagini simboliche, le difficoltà che l'uomo deve attraversare nel suo viaggio sulla terra. Ildegarda affida al simbolo e all'allegoria la rappresentazione del dolore fisico e psicologico che i vizi provocano nell'uomo. Il libro è diviso in cinque parti ognuna con un gruppo di vizi: ogni raggruppamento è costruito su una base di contiguità e di consequenzialità dei vizi in modo da evidenziare come vi sia un aggravamento progressivo morale e fisico che mette sempre in relazione la salute alla salvezza. Nel primo gruppo, ad esempio, l'attaccamento alle cose del mondo (madre di tutti i vizi) è seguito in successione

dall'insolenza, dalla sfacciataggine, dall'incostanza, dalla bramosia, dal tedio, dall'ipocrisia, dall'ignavia fino ad arrivare alla stoltezza che nel *Causae et Curae* è descritta come alterazione umorale, quindi malattia. A differenza dello *Scivias* e del successivo *Liber divinatorum operum*, il testo non reca immagini. Di proposito Ildegarda lascia alla mente del lettore rappresentarsi la bruttura delle immagini descritte. Solo dall'intuito e dalla propria sensibilità, linguaggio tipico del simbolo, può derivare un atto di consapevolezza da parte di chi legge e quindi, se lo si vuole, un percorso di guarigione che va inteso sempre nella duplice accezione, fisica e spirituale. Le virtù rimangono invisibili, anche se Ildegarda aveva già descritto le stesse virtù nello *Scivias* [44], presentandole allegoricamente come belle figure femminili. Delle virtù risalta il tono calmo, nobile per la loro vicinanza a Dio e per essere i soli strumenti di salvezza e salute. Una voce divina denomina inizialmente le rispettive figure e poi le interpreta allegoricamente. Come per lo *Scivias*, anche per il *Liber vitae meritorum* Ildegarda si richiama a un incarico divino. Una *vox de coelo* si è rivolta a lei e le ha ingiunto di scrivere le sue visioni.

1.4.3 *Liber divinatorum operum*

Il *Liber divinatorum operum* (1163-1173) è considerato l'opera più ricca e comprensiva di Ildegarda e come la summa della sua vita spirituale. Al centro dell'opera c'è la cosmologia nel suo ordinamento all'evento della salvezza. Sulla base della concezione medievale di microcosmo-macrocosmo, Ildegarda sviluppa una dottrina della redenzione e della salvezza, al cui centro sta l'uomo. Il *Liber divinatorum operum* fornisce un'analisi analogica della via verso la salute: attraverso un linguaggio arricchito di senso allegorico e tropologico, Ildegarda descrive l'intimo legame tra uomo e cosmo, sottolineandone l'interdipendenza reciproca e soprattutto dando rilevanza alla responsabilità dell'uomo che, solo prendendosi cura del creato, può garantirsi la salute. L'enfasi terapeutica consiste nell'informare le persone sugli effetti delle loro azioni sul mondo che li circonda in modo che possano agire per promuovere l'armonia nel loro ambiente e, a loro volta, trarre beneficio fisicamente e spiritualmente da questa armonia. [44] Attraverso la rappresentazione simbolica della ruota, ricca di immagini allegoriche riferibili all'azione di vizi e virtù, nonché agli effetti dei venti cosmici, Ildegarda entra profondamente nel legame tra microcosmo e macrocosmo proponendo un modello di complessità di relazioni reciproche e multilivello che nel simbolo racchiudono anche e soprattutto il legame spirituale tra uomo e creato. La teoria umorale rappresenta in questa opera la manifestazione fisiologica dell'intimo legame tra salute e scelte di vita dell'uomo ovvero dell'interdipendenza tra la salute fisica e la salvezza dell'anima. Gli umori, proprio come gli elementi da cui si originano, indissolubilmente legati gli uni agli altri, nel loro movimento rendono espliciti i legami spesso invisibili tra l'uomo e l'universo intero. La capacità dell'uomo di restare in salute è indissolubilmente legata al dialogo tra anima e corpo e alla capacità della creatura umana di scoprirsi responsabile del creato, poiché solo attraverso la sua custodia salva se stessa.

1.4.4 *Explanatio regulae S. Benedicti ed Epistolarium*

La *Explanatio regulae S. Benedicti* venne originariamente trasmessa nel contesto dell'*Epistolarium* ildegardiano [32, 45]. È una rivisitazione della Regola con ogni probabilità rivolta alla stessa comunità di Rupertsberg, che quindi può essere letta come un documento di insegnamento spirituale e una esposizione della disciplina monastica. In tempi successivi, il commento ildegardiano della regola venne letto come un testo di riforma monastica. L'*Epistolarium* è di grande importanza per la ricostruzione della vita di Ildegarda e per l'interpretazione dei suoi scritti [46]. Esso dà testimonianza della vastità della corrispondenza e dei contatti di Ildegarda, e indica la veggente come ampiamente ricercata per i suoi consigli nelle questioni ecclesiastiche e politiche e negli eventi riguardanti la vita quotidiana. Come era normale nel Medioevo, le singole lettere furono presto raccolte in un regolare *Epistolarium*. Un esempio eminente di tale pratica può essere considerata la corrispondenza di Bernardo di Chiaravalle, costituita da 243 lettere, raccolte dal suo segretario Goffredo nell'anno 1145, cioè mentre il santo era ancora in vita. Per quanto riguarda le lettere, Ildegarda procede accoppiando le domande e le risposte, mentre il materiale è ordinato secondo i destinatari, e non cronologicamente. Vennero inoltre operate alcune rasature editoriali. In questa forma l'*Epistolarium* fu inserito nel famoso cosiddetto Riesenkode o Codice Gigante, una sorta di edizione finale degli scritti di Ildegarda (Hessische Landesbibliothek Wiesbaden, Hs 2). In ordine gerarchico viene presentata prima la corrispondenza di Ildegarda con Bernardo di Chiaravalle, una specie di iniziazione e legittimazione della sua attività come veggente. Seguono le lettere scambiate con i papi Eugenio III, Anastasio IV, Adriano IV e Alessandro III. Con gli antipapi Vittore IV, Pasquale III e Callisto III, che furono nominati durante lo scisma voluto dal Barbarossa tra il 1159 e il 1177, Ildegarda non intrattenne alcuna corrispondenza. Tra i vescovi appaiono come corrispondenti di Ildegarda, tra gli altri, i presuli di Brema, Colonia, Magonza, Treviri, Bamberg, Salisburgo e Praga, ai quali va aggiunto il patriarca latino di Gerusalemme. La corrispondenza con gli abati e le badesse comprende una fitta rete di contatti, che mostrano Ildegarda come un'autorità ricercata da ogni parte per problemi monastici e difficoltà di ogni genere. [47]

1.4.5 *Le opere naturalistiche e di pratica medica*

L'opera *Liber subtilitatum diversarum naturarum creaturarum* costituirebbe nella sua interezza, l'unica opera scientifica di Ildegarda che subito dopo la morte della badessa fu divisa in due opere autonome il *Liber simplicis medicinae* o *Physica*, e di *Liber compositae medicinae* o *Causae et Curae*. Di queste due opere si ha un primo riferimento in un passaggio della *Vita Sanctae Hildegardis* dove si trova una formula che tende a dissociare, nell'opera scientifica di Ildegarda, una parte teorica da una più pratica come sono rispettivamente il *Physica* e il *Causae et Curae* di cui resta il problema della data di composizione precisa di entrambi.[48] Del *Liber simplicis medicinae* esistono cinque versioni complete in latino, diverse nella estensione e nella formulazione, cosa che rende difficile la ricostruzione del testo originario. Tra questi

cinque manoscritti bisogna ascrivere una particolare importanza al manoscritto fiorentino (Firenze, Biblioteca Medicea Laurenziana, Laur. Ashb. 1323), dal momento che esso offre il testo più completo e il grado di redazione finora più antico conosciuto.¹⁸ [49] Il *Liber simplicis medicinae* è costituito da nove libri ciascuno a sua volta diviso in capitoli di numero variabile. Dal primo libro vengono trattati in successione: piante, elementi, alberi, pietre, pesci, uccelli, animali, rettili, metalli. Lo scopo di Ildegarda non è fare solo una catalogazione delle creature ma di ognuna ne desidera sottolineare l'utilità da cui deriva la giustificazione per la loro stessa esistenza il cui fine ultimo risiede sempre in Dio: non a caso si parla di creature e non di *res*. [50] Medicina, veterinaria, scienze naturali ma anche principi di nutrizione e indicazioni per preparati medicali, trovano posto nel libro. La versione fiorentina è quella più vicina alla visione cosmologica di Ildegarda: le descrizioni dettagliate del manoscritto fiorentino permettono di conoscere chiaramente la visione globale di Ildegarda sulla connessione dei quattro elementi (acqua, aria, terra e fuoco), il loro mescolamento nel costituire sia l'Universo che gli umori dell'uomo, rilevando un disegno armonico del creato dove il particolare e l'universale sono interdipendenti. Questo progetto cosmico di Ildegarda, basato sul concetto di ordo e sull'accettazione di influssi reciproci delle forze naturali, come viene presentato nel manoscritto fiorentino, trova la sua sedimentazione anche nelle opere principali sulle visioni di Ildegarda. Scienze naturali e pensiero teologico servono così, nell'opera di Ildegarda, allo stesso scopo, e cioè a promuovere la salvezza dell'uomo.

Il *Liber compositae medicinae o Causae et Curae*, composto dopo le opere principali di Ildegarda che conosciamo, si presenta come composizione stratificata in cui solo le prime due sezioni sono sicuramente della badessa. Queste prime due sezioni potrebbero rappresentare un primo nucleo primitivo intorno a cui si è sviluppata il resto dell'opera, e attraverso contributi di discepoli che ne conoscevano bene il pensiero. Tra questi, prima di tutto, Theoderich d'Echternach, caporedattore della *Vita Sanctae Hildegardis*, Gebeno d'Eberbach, autore dello *Speculum Futurorum Temporale* e Guilbert de Gembloux, ultimo segretario della badessa, principale organizzatore del Riesenkodex. Barbara Newman [51] propone di vedere il *Causae et Curae* come un'opera scritta nel corso di un lungo periodo e mai assemblata: potrebbe trattarsi di note lasciate dalla badessa e trovate dopo la sua scomparsa. Del *Causae et Curae* è conosciuto attualmente un solo manoscritto, conservato alla *Kongelige Bibliotek* di Copenaghen e risalente al XIII secolo. Editto nel 1903 da Paul Kaiser [52] è stato tradotto in lingua italiana da Paola Calef nel 1997. [53] Molti concetti del *Causae et Curae* in effetti, sono uguali a quelli trovati nel *Physica* e nel *Liber divinorum operum*. Il *Causae et Curae* inizia con la creazione del mondo e quindi prosegue con quella degli angeli, delle stelle, dei fiumi, fino ad arrivare all'infusione dell'anima nel corpo, quindi alla creazione dell'uomo. Nella seconda parte, più estesa, viene esposta la teoria dei temperamenti, l'origine della malattia ed elencati

¹⁸ Quanto riportato in relazione all'attendibilità del testo fiorentino è stato tratto dalla Positio.

una serie di disturbi con le indicazioni e i rimedi utilizzati dalla badessa per risolverli. Il libro termina con un trattato di astrologia o più precisamente un oroscopo comparabile con i numerosi *lunaria* che erano molto diffusi nel XII secolo,¹⁹ [54] come confermano gli studi di Christopher Weisser [55].

1.4.6 Le opere musicali

L'opera musicale di Ildegarda comprende settantasette canti spirituali e un melodramma religioso sulle virtù. Si tratta del più grande corpus musicale del Medioevo che possa essere collegato al nome di un solo compositore o di una sola compositrice. Le creazioni musicali di Ildegarda si basano sulla musica gregoriana a lei contemporanea, ove però risaltano una grande gamma tonale e un ricco uso di melismi. Nella concezione di Ildegarda la musica risveglia nell'uomo i ricordi nostalgici della sua patria celeste. I canti, riuniti sotto il titolo di *Symphoniae*, riguardano le "persone divine", i santi della Chiesa e come anche i misteri della fede. Il melodramma religioso sulle virtù dal titolo *Ordo virtutum* è una delle più importanti opere drammatiche del Medioevo e allo stesso tempo uno dei più antichi melodrammi dell'epoca. La fede si presenta come una virtù personificata nel cerchio delle altre virtù. Nel melodramma sono personificate le virtù che seguono i passi incerti dell'anima spesso "tediata" dagli attacchi del Demonio che accusa le virtù di non poter riuscire a svolgere il ruolo di mogli e madri assegnato loro dal Creatore. Di fronte agli attacchi dell'angelo caduto, le virtù riescono a trasmettere l'armonia di un mondo dove luci, profumi, bellezza esclusive del regno di Dio danno forza all'anima per seguire il suo cammino di risveglio. Il melodramma rappresenta il rapporto tra fuoco nero e fuoco luminoso (rappresentati sia nell'*Uovo cosmico* che nella *Ruota della mirabile visione* e di cui parlerò nel prossimo capitolo) e il dissidio tra anima e corpo che caratterizza la vita terrena ma che è fondamentale per compiere il percorso di ascesa dell'uomo o di piena consapevolezza del vero significato dell'esistenza. La musica è per Ildegarda, l'espressione dell'armonia del creato, il linguaggio universale che comprende in un unico abbraccio, tutte le creature ma soprattutto conferma la grande attenzione che la badessa conferisce al senso dell'ascolto. Da questo si genera il nostro sentire, i nostri pensieri e quindi la capacità di intuire e di comprendere: la musica viene ad assumere così un "potere salvifico", curativo.

¹⁹ Il *Lunarium* del *Causae et Curae* definisce la costituzione del neonato partendo non dalla posizione della luna alla nascita ma al momento del concepimento. L. Moulinier L, 2003.

Capitolo secondo

Antropologia e Cosmologia Ildegardiana

2.1 I simboli di Ildegarda nella lettura della complessità di macrocosmo e microcosmo

2.1.1 Le visioni e il linguaggio profetico di Ildegarda

Il paradigma epistemologico di Ildegarda è quello peculiare di una mistica: la sua scrittura è strettamente dipendente dalla visione e, proprio per questo, nei suoi testi mancano riferimenti o citazioni ad altri autori, a eccezione dei rinvii alla Sacra Scrittura.²⁰[56] La trilogia rappresentata dalle tre opere profetiche, presentate nel precedente capitolo, sono l'espressione pubblica di Ildegarda, sono i testi in cui essa «si pone di fronte ai suoi contemporanei come la portatrice di una parola veridica»[26], per i quali ottenne in vita l'appellativo di "Sibilla del Reno" e una fama e una autorevolezza straordinarie per una donna dell'epoca. Proclamandosi "semplice" e "incolta" Ildegarda mette in rilievo l'eccezionalità della sua comprensione e l'origine non scolastica della sua conoscenza. Nelle visioni è possibile riscontrare una fedeltà alla cultura monastica e soprattutto alle fonti eriugeniane e una distanza rispetto all'affermazione delle teorie aristoteliche nelle scuole del tempo²¹[57]: la sua resta una conoscenza non definibile secondo categorie

²⁰ Nelle opere ildegardiane e soprattutto in quelle profetico-teologiche è difficile accertare le fonti poiché, come è noto, il genere letterario di Ildegarda è quello delle visioni per cui non è dato che si riscontrino cenni a testi o nomi di autori. Tuttavia, per i riscontri resi pubblici finora attraverso i lavori di studiosi che hanno lavorato sulle fonti ildegardiane, si attesta una presenza indiretta della quasi totalità della letteratura del secolo di Ildegarda, e delle sue fonti, secondo le modalità della loro circolazione nella prima metà del secolo XII. Per quando riguarda nello specifico l'antropologia ildegardiana ritroviamo la dottrina agostiniana con i temi del rapporto corpo-anima affini alla trattazione fattane nel *De anima* di Cassiodoro e anche l'influsso dei Padri orientali tramite la mediazione delle opere latine di Giovanni Scoto Eriugena. L'antropologia agostiniana e quella di matrice eriugeniana si incontrano nel secolo XII come conferma la compresenza dei testi delle loro fonti ma trovano certamente testimonianza in uno scritto di Guglielmo di Saint-Thierry, il *De natura corporis et animae*, composto da Saint Thierry intorno al 1125. Nel XII secolo trovano spazio molte produzioni sul tema antropologico-cosmologico sia nelle scuole monastiche (Scuola cistercense, Scuola dei maestri vittorini), sia nelle scuole più specificamente rivolte al rinnovamento fisico e alle scienze mediche (Scuola di Chartres, Scuola Salernitana, Testi della scienza araba). Tutte le tematiche presenti negli scritti di questi maestri sono presenti nelle opere di Ildegarda seppure in una modalità recettiva e narrativa del tutto peculiare. Ghisalberti A., 2013.

²¹ Mentre i *magistri* più all'avanguardia nelle scuole del XII secolo, come Gilberto de la Porrée e Pietro Abelardo, tentavano di introdurre l'applicazione teologica delle categorie logiche aristoteliche, Ildegarda restava più vicina all'opera eriugeniana diffusa negli ambienti monastici. Del *Periphyseon* di Scoto Eriugena esisteva una riduzione, la *Clavis Physicae*, elaborata nella prima metà del XII secolo da Onorio Augustodunense con cui presumibilmente venne in contatto Ildegarda. Nell'opera eriugeniana era presente la dimostrazione dell'impossibilità di applicare a Dio le categorie aristoteliche, e dunque di definirlo. L'innovazione che ebbe luogo nelle scuole del tempo di Ildegarda avrebbe portato a quella che sarebbe stata definita "teologia scientifica" delle università. Ildegarda e la "voce" che le parla erano certamente contro questa innovazione e con la posizione anti-

filosofiche o letterarie, ma è determinata dalla “visione” ovvero dall’illuminazione interiore che si concretizza in immagini. I suoi testi, infatti, non vivono senza l’immagine e il simbolo: è dunque essenziale penetrare il significato dei colori e delle forme del simbolo per tentare di comprendere i messaggi di Dio di cui Ildegarda è consapevole essere un canale diretto. Se un testo è, in fondo, il suo linguaggio, il linguaggio centrale e unificante ogni altro nella Bibbia è il linguaggio simbolico [58]. Ildegarda ha una modalità di interpretazione del testo biblico che è diverso da quello classico dell’esegesi biblica²² del suo tempo: è una forma di interpretazione che non si sviluppa nella modalità del commento. Fin dall’età patristica l’esegesi biblica, praticata in tutti i contesti cristiani, aveva acquisito modalità che mettevano in risalto i diversi piani di lettura del testo: da quello storico-letterale a quello allegorico, morale e spirituale.[59] I padri della Chiesa occidentale come Agostino, Ambrogio e Gregorio Magno avevano ripreso, in particolare, il metodo dell’esegesi allegorica che si nutriva di un simbolismo basato sulle realtà naturali, sugli eventi storici e liturgici. La lettura allegorica era particolarmente utilizzata proprio nell’età alto-medievale: attraverso di essa fu possibile diffondere una comprensione ostensiva della realtà, diversa da quella dimostrativa più tipicamente aristotelica, che si sarebbe affermata in seguito, diventando la base della conoscenza “scientifica” anche in campo teologico.[60] Ildegarda, tuttavia, si distingue dalla stessa scuola simbolica tedesca radicata nel contesto monastico poiché, per lei, il punto di partenza ermeneutico non è la scrittura del testo sacro, ma è la “visione” che ne permette l’interpretazione profetica. Ildegarda è infatti, prima di tutto una profetessa e le visioni profetiche vengono rese comprensibili attraverso un’interpretazione che rappresenta la chiave della profezia. Nelle visioni di Ildegarda l’interpretazione è affidata a una voce che la badessa ascolta e riporta fedelmente a Volmar (il suo fedele collaboratore). La voce che accompagna Ildegarda non ha un linguaggio umano ma si fa percepire come una musica che deve venire tradotta in parole per risultare comprensibile agli uomini, mentre solo agli angeli svela direttamente i misteri celesti.

Le immagini profetiche di Ildegarda sono “ombra della Luce vivente”²³ [25, 61] e, come scrive a Gilbèrto di Gembloux, ripresa nella *Vita*, è come osservare le cose riflesse nell’acqua. È il verbo stesso di Dio a confermare alla veggente che l’ombra è la modalità della conoscenza profetica: «Mostrai le mie meraviglie rivelandole attraverso i profeti, che parlavano nell’ombra formata dalla luce; l’ombra era più

scolastica da lei assunta; Ildegarda appoggiò il pensiero di Bernardo di Chiaravalle, custode del pensiero monastico da cui ottenne, infatti, anche l’appoggio nel riconoscimento del carattere profetico delle visioni. Pereira M, 2017. Pur restando vicina ai testi erigeniani, Ildegarda è interprete di una teoria “implicita” della *complexio* che appare in sintonia con quella di San Tommaso, pur nell’impossibilità di stabilire con essa legami storici o testuali. (rimando alle pp 55-56). Osservazione questa che, nel parere di chi scrive, rafforza il carattere distintivo dell’opera ildegardiana.

²² L’esegesi biblica è lo studio e l’indagine dei testi biblici.

²³ Si tratta della famosa *Epistola 103r*, in cui nel 1175 Ildegarda aveva descritto la modalità delle sue visioni a Gilbèrto di Gembloux: Van Acker L (ed), 1993, [25]. Il testo di questa epistola venne ripreso in diversi testiagiografici, fra cui quello della *Vita abbreviata*. Pereira M. 2017.

oscura della luce, come ogni ombra è più oscura del corpo da cui viene proiettata» [61]. La creatura umana, infatti, può venire in contatto con la luce soltanto nelle forme riflesse e rifratte con cui questa tocca i corpi. La conoscenza profetica è una conoscenza nell'ombra, *cognitio obumbrata*, perché è il riflesso della *Lux vivens* ovvero del principio divino. L'ermeneutica visiva di Ildegarda, la sua cosmologia antropocentrica distinguono la sua *summa* dalle altre contemporanee sottolineando la complessa interazione del mondo visibile e invisibile, del micro e macrocosmo, del corpo e dell'anima. Ildegarda attribuisce autorità alla sua *visio mystica* ovvero alle visioni che «percepisce con gli occhi e le orecchie interiori». [61] Attraverso questa esperienza conoscitiva Ildegarda è in grado di cogliere il significato invisibile di tutte le creature come delle realtà naturali, della loro relazione e utilità per l'essere umano e soprattutto, descrive l'intima connessione e interdipendenza tra uomo e cosmo in una visione autenticamente olistica dove i temi naturali, escatologici, spirituali, morali sono intrinsecamente connessi. Solo addentrandosi nel significato del simbolo e della visione profetica si può, dunque, comprendere quel binomio salute-salvezza imprescindibile in tutte le opere ildegardiane. Nella concezione olistica del cosmo, la profonda relazione esistente tra l'universo e l'uomo è ravvisabile anche nell'influsso degli altri elementi e delle forze naturali sugli *umori* del corpo umano e quindi, più in generale, sulla salute psicofisica dell'individuo. L'universo è un cosmo, una realtà ordinata dalla Sapienza e dall'Amore di Dio non solo qualitativamente, ma anche da un punto di vista matematico.

Vista l'importanza del simbolo in Ildegarda, indispensabile per comprendere i principi epistemici del suo pensiero che necessariamente interessano anche la teoria umorale e il processo patogenetico (centrale in questo lavoro di ricerca), ritengo importante partire dalla descrizione di quei simboli più rappresentativi della visione cosmologica e antropologica ildegardiana: l'*Uovo cosmico* (terza visione dello *Scivias*) e la *Ruota della mirabile visione* (seconda visione del *Liber divinorum operum*).

2.1.2 L'Uovo cosmico e la Ruota della mirabile visione

L'universo rappresentato da Ildegarda nella terza visione dello *Scivias* e nelle prime cinque visioni del *Liber divinorum operum* è una realtà complessa governata e ordinata dalla "*Rationalitas*" e dall'"Amore di Dio" che le conferiscono armonia. Nel *Prologus* del *Liber divinorum operum* Ildegarda dice che la verità delle visioni non ha origine *de humano sensu*, invitando, sembrerebbe, a leggere e interpretare le visioni prevalentemente, se non esclusivamente, nel loro significato simbolico. In realtà le visioni che riguardano il rapporto uomo-universo recano anche un significato riferibile al mondo naturale: la «produzione scientifica di Ildegarda è basata sulla visione integrata dell'uomo e dell'universo» [62] e comprende sia la dimensione visibile (fisica, naturale) che quella invisibile, trasmessa mediante l'immagine simbolica.



Figura 2. Scivias III visione. Tratta da Hildegard von Bingen -Viaggio nelle immagini di Salvadori S. Il Dio onnipotente si mostra nella creazione/firmamento in forma di instrumentum rotondo e ombroso simile a un uovo, perché l'uomo attraverso le cose visibili e invisibili veda Dio, lo comprenda e lo onori. La creazione/firmamento è formata dai quattro elementi fuoco,aria, acqua,terra, che costituiscono il macrocosmo, i quattro strati della creazione/uovo e il microcosmo uomo/terra.

Sia l'Uovo cosmico (fig.2) che la Ruota della mirabile visione (fig.3) rappresentano gli elementi del cosmo (aria, acqua, terra e fuoco) in forma di *strati*: a partire dal più esterno, il *fuoco lucente*, cui seguono verso l'interno, il *fuoco nero*, l'*etere puro*, l'*aria umida*, l'*aria forte bianca e luminosa*, l'*aria tenue*. In mezzo a entrambe le figure appare un globo: la terra. L'Uovo cosmico, un'immagine naturale, quasi biologica, ha il suo prototipo nell'orfismo ed è interessante il lessico che utilizza Ildegarda per descriverlo: l'universo è una sorta di *instrumentum* quasi a rappresentare il funzionamento della natura in modalità meccanica ovvero basato su un rapporto preciso e regolare tra le sue parti. L'uovo rappresenta la vita cosmica, che proviene dal Fuoco dello Spirito Santo attraverso il soffio dei venti, i quali hanno un ruolo primario nella cosmologia ildegardiana, come vedremo oltre, in quanto trasmettono la vita a tutti gli esseri animati. Mentre la stratificazione interna è uguale nelle due figure, la diversità della loro forma esprime l'adesione di Ildegarda all'evoluzione culturale del suo tempo. È lei stessa a spiegare nel *Liber divinorum operum* la diversità tra le due figure specificando che i due restringimenti alla base e alla sommità dell'uovo *rotundum et umbrosum* rappresentano l'inizio e la fine della storia umana. [63]

Nella Ruota, invece, sono visibili «linee che significano la leggibilità razionale delle varie parti del creato secondo numero, peso e misura» [64] dettate dalla lettura del *Timeo* di Platone e dei testi arabi e greci che influenzarono la teoria naturalistica nelle scuole all'inizio del XII secolo. Il "fuoco lucente" che circonda sia l'Uovo che la Ruota rappresenta lo Spirito Santo e all'interno di questo avviene la creazione. L'intero universo creato è rappresentazione della vita divina: la visione di Ildegarda non è dunque quella dell'*anima mundi* platonica che conferisce una proprietà di immanenza

allo Spirito Santo, sfiorando il panteismo. L'universo rappresentato da Ildegarda è pienezza divina: la ruota è cerchio e circonferenza al tempo stesso, è Dio.

L'Uovo cosmico è una figura più statica rispetto alle visioni del *Liber divinorum operum* ma in essa si manifestano comunque numerosi movimenti: quello dei pianeti, tra cui il Sole e la Luna, la forza del fuoco e il soffio dei venti. La Ruota certamente rappresenta meglio la concezione dinamica della creazione che conosce nel tempo fasi di crescita e decrescita, di calore e freddo, di secchezza e umidità. Il firmamento ruota di un moto lento, modulato dal Sole e dagli altri pianeti: la rotazione è necessaria poiché solo così il firmamento purifica gli elementi e in questo processo, a seguito del peccato originale, è compreso anche l'uomo, che di questi stessi elementi è costituito. La vita del firmamento e, quindi, dell'uomo, va letta nel suo significato escatologico come movimento circolare che comprende nella pienezza della ruota, l'infinita molteplicità di interazioni tra tutte le creature create. I movimenti della natura (sia nell'Uovo cosmico che nella Ruota) sono guidati dagli astri, più precisamente dai sette pianeti ma soprattutto dai cicli della Luna, il pianeta più vicino alla terra e pertanto il più influente. Ildegarda definisce la Luna «la madre di tutti i tempi» [65] perché da essa dipendono, per la loro nascita, crescita e morte, le piante, gli animali, gli uomini e fenomeni naturali come le maree. Il tempo dell'uomo e quello del cosmo sono strettamente dipendenti l'uno dall'altro e sono legati da una stessa concezione soteriologica ed escatologica della Storia. Il firmamento era fermo, immutabile prima del peccato originale: è il peccato che l'ha messo in movimento, e il suo moto è contrario a quello dei pianeti che lo frenano, perché la terra non si surriscaldi. Il legame tra il destino dell'uomo e il movimento del cosmo è così forte che le azioni dell'uomo hanno un'incidenza sul corso degli astri e dei pianeti. La Ruota nelle visioni del *Liber divinorum operum* rappresenta più propriamente la perfezione e l'armonia del creato: esso appare costituito, come già detto, da *strati* che, nella Ruota, appaiono come sfere cristalline concentriche che si muovono di moto circolare. Il cosmo è dunque sferico ed in rotazione, e tale natura è espressa dal termine latino "*circuitio*", simile a *circuitus*, mentre l'espressione *circuitio elementorum* «è possibile indichi sia la rotazione degli elementi dai quali il cosmo è costituito, sia la loro disposizione circolare o sferica e perciò la sfericità dell'universo» [66].

«L'armonia del cosmo si manifesta in due modi principali: qualitativamente, attraverso le caratteristiche degli elementi e le interazioni che sussistono tra i medesimi e quantitativamente per il differente spessore che, secondo Ildegarda, caratterizza i cerchi degli elementi» [66]. Ogni elemento, ogni *strato* ha una sua *funzione specifica* sia da un punto di vista naturale che soprattutto simbolico, quindi più propriamente soteriologico ed escatologico. Il *fuoco luminoso*, fatto di forza e purezza, dà vigore agli altri elementi, il *fuoco nero*, violentissimo, è tenuto sotto controllo dal fuoco luminoso e rappresenta la punizione dei peccatori attraverso condizioni climatiche avverse o facendoli sprofondare nelle tenebre della lontananza dal Creatore. L'*etere puro*, che circonda la terra ed è generato dai due

fuochi soprastanti, protegge l'uomo dall'azione di tutti gli altri elementi. L'*aria umida* ovvero aria mista ad acqua, è situata sotto l'etere e rappresenta la purificazione mentre l'*aria densa*, bianca e luminosa, è una vera barriera che blocca le acque superiori in modo tale che non si riversino sulla terra provocando inondazioni. Infine, l'*aria sottile* occupa la regione abitata dell'universo e mantiene in vita gli esseri viventi. Gli elementi interagiscono fra loro e il modo in cui lo fanno è il riflesso delle azioni degli uomini. Attraverso manifestazioni naturali Ildegarda spiega come la scelta dell'uomo di vivere secondo il vizio può generare «scaglie simili a scintille» [67] che possono essere ardenti e umide e che, cadendo sulla terra, arrecano agli uomini, agli animali e ai frutti dolori e sofferenze. [67] I venti di settentrione e di meridione, influenzando sul *fuoco nero*, generano in quest'ultimo, rispettivamente freddo e calore, entrambi molto intensi. La compresenza di fuoco e calore all'interno del *fuoco nero* genera una sorta di nebbia che «calando [...] dal fuoco nero sul terreno, fa seccare il verde della terra ed inaridire i campi» [66]. Questa nebbia produce vapore per il calore generato dal fuoco nero per via del vento di meridione e allo stesso tempo, è umida per il freddo provocato dal vento di settentrione. Le modifiche che avvengono a livello cosmico sono il riflesso di quanto accade all'interno dell'organismo umano. Gli umori, corrispondenti agli elementi, quando sono in disequilibrio, come vedremo in seguito, possono generare stati di infiammazione *simili a scintille di fuoco* e l'insorgenza di patologie caratterizzate o da eccesso di freddo o di fuoco, esattamente come avviene a livello degli eventi naturali. La stessa nebbia generata per l'agitazione delle acque superiori, accentuando il freddo e il caldo che le caratterizza per natura, ricorda la nebbia, il fumo, che durante il processo patogenetico, invade il cervello, come avremo modo di approfondire nei capitoli successivi.

Al centro dell'Uovo cosmico come della Ruota della mirabile visione, appare un globo ovvero la terra. Nell'Uovo cosmico Ildegarda lo descrive come un monte altissimo circondato dalle acque; al suo centro è rappresentata la procreazione, il maschile e il femminile, riflesso dell'atto creativo. Nella Ruota della mirabile visione, invece, il globo terrestre dà spazio alla figura umana che lo supera in dimensione. Quest'ultima sembra anticipare, nella sua posizione, con braccia e mani aperte, l'uomo vitruviano di Leonardo come a unire in modo visivo, il destino dell'umanità con quello di tutto il creato.

E infine al centro di questa ruota appariva una figura umana, la cui testa raggiungeva la parte superiore e i piedi la parte inferiore di uno dei cerchi descritti, quello dell'aria forte, bianca e luminosa. Dal lato destro la punta delle dita della sua mano destra, da sinistra la punta delle dita della mano sinistra arrivavano allo stesso cerchio, toccandolo in due punti diversi della circonferenza, perché l'immagine aveva allargato le braccia. E in questi punti si vedevano quattro teste, come di leopardo e di lupo, di leone e d'orso. [68]

La figura umana al centro della Ruota sintetizza l'antropologia ildegardiana che ritengo importante approfondire ai fini di una migliore comprensione della visione olistica del creato e di quella complessità della relazione microcosmo-macrocosmo, organismo-ambiente a cui farò riferimento per lo sviluppo della parte centrale del presente lavoro di ricerca.

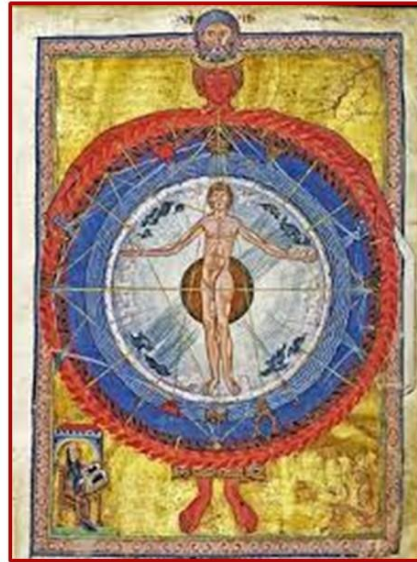


Figura 3. Liber divinorum operum I vision, II. (Biblioteca Statale di Lucca, MS 1942): rappresenta la stretta relazione tra il genere umano e l'universo, tra macrocosmo e microcosmo. La ruota delimitata dall'abbraccio del Fuoco dello Spirito rappresenta tutta la creazione costituita dai quattro elementi: aria, acqua, terra e fuoco. I quattro elementi sono strettamente integrati e interconnessi tra loro. Al centro della ruota appare l'essere umano: il soffio dei venti e i raggi cosmici convergono su di esso per dimostrare la stretta relazione di interdipendenza tra visibile e invisibile, tra salute e salvezza. In basso a sinistra c'è Ildegarda di Bingen.

2.1.3 L'antropologia Ildegardiana

L'uomo è la pienezza delle opere divine, *Homo est plenum opus Dei*, e da questo principio originano quelle visioni, dalla seconda alla quarta, del *Liber divinorum operum* in cui viene eseguita una profonda disamina della relazione uomo-cosmo fino a evidenziare corrispondenze e analogie tra le parti del corpo e quelle del mondo. In queste visioni Ildegarda attinge a tutto il suo immenso sapere (Cosmologia, Medicina, Teologia morale) per descrivere come l'uomo sia di fatto tutte le cose. La stretta relazione tra divinità, mondo e umanità costituisce la parte più originale del pensiero ildegardiano da cui discende anche l'originalità della sua teoria umorale. L'uomo al centro definisce come sia la creatura umana, con le proporzioni del suo stesso corpo, a dare la misura del cosmo. Il corpo umano si sovrappone completamente alla sfera degli elementi che entrano a far parte dell'uomo stesso con gli *umori* in esso circolanti, divenendo l'immagine del microcosmo. Lo strato di aria forte, bianca e luminosa ha una funzione protettiva: serve a delimitare le forze superiori impedendo che si scagliano contro le creature che vivono sulla terra. Il fatto che la figura umana tocchi con le sue mani proprio questo strato la rende partecipe e responsabile, insieme al creatore, di un ruolo di

protezione dell'intero creato. Al contempo questo strato protegge l'uomo stesso. L'aria forte, bianca e luminosa rappresenta la *discretio*, la madre delle virtù per Ildegarda, ovvero quell'equilibrio, quella misura centrale nella regola benedettina, imprescindibile per un corretto operare e per la crescita morale e spirituale della creatura umana. Una crescita che è salute e salvezza al tempo stesso. Nei quattro angoli della visione appaiono quattro teste che spirano venti in direzione della figura umana. I venti sono una macchina pneumatica che tiene compatto tutto l'universo creato mettendolo in equilibrio e, al contempo, hanno un significato di relazione morale. L'equilibrio e la misura sono fondamentali sia nella prospettiva fisica che morale. Gli agenti fisici sono, allo stesso tempo, agenti naturali e agenti morali. [62] I venti, in particolare, richiamano l'azione dello Spirito, il soffio di Dio.

Nel *Liber divinorum operum* la visione della Ruota della mirabile visione è preceduta da quella "dell'*Ignea Vis*" ovvero dell'immagine dello Spirito Santo. Rappresenta una figura alata in forma umana che porta un agnello, con un mostro sotto i suoi piedi che simboleggia Satana: è la Trinità. La voce che parla a Ildegarda le dice che l'universo è stato messo in ordine da Dio che è la sorgente della vita, di tutto ciò che ha vita. L'essenza divina è nascosta in ogni tipo di realtà come una potenza ardente.



Figura 4. Liber divinorum operum I vision, I. (Biblioteca Statale di Lucca, MS 1942). «Io sono la suprema infuocata energia che ho acceso tutte le scintille viventi». L'immagine rappresenta la Trinità divina: la figura rossa è lo Spirito Santo, il vivificatore. La testa dell'uomo con barba e capelli è Dio, al centro, in corrispondenza del petto, l'agnello ovvero il figlio di Dio.

La divinità è rappresentata da una testa che sovrasta la figura alata ovvero lo Spirito Santo, il vivificatore. Sul petto la figura dell'agnello sottolinea la natura cristocentrica dell'antropologia ildegardiana. La figura alata che si allarga come un ventre in una ruota a contenere l'intera creazione nella seconda visione del *Liber divinorum operum*, esprime quanto l'uomo e l'universo siano strettamente uniti e interdipendenti [56] grazie all'azione dello Spirito Santo. Tutta la vita ha le sue

radici in Dio, perché Dio è la vita invisibile che contiene tutto ed è *vita integra* che rimane sempre la stessa, senza inizio e senza fine. [69] Attraverso la sonora Parola di Dio è stata creata l'intera creazione. La divinità eterna risplende nella bellezza delle creature, dei pianeti e degli elementi. La trama morale dell'universo, così come la sua bellezza, sono quindi una conseguenza del fatto che la creazione emerge dal Verbo divino. Emanazione della divinità è appunto lo Spirito Santo che infonde l'energia di vita a tutte le creature. Questa energia vitale al centro dell'universo, in tutte le opere di Ildegarda, è chiamata *viriditas*, forza verde come l'energia primordiale che favorisce la vita in ogni cosa, che fa crescere tutto ciò che popola la terra. La forza vitale esiste nel corpo e nell'anima delle persone, nello spirito, nella ragione, nella volontà, nei sensi e nella fertilità. È infusa in tutto ciò che esiste attraverso lo Spirito Santo e nei simboli dell'Uovo e della Ruota è la luce di Fuoco ardente e luminoso: la *viriditas* rende indissolubile il legame tra l'uomo e l'universo creato. L'energia vitale, la forza verdeggiante, che connette in modo invisibile tutto il creato, è quella che dà un significato intrinseco a tutte le creature e ne definisce l'utilità per il percorso di salute e di salvezza dell'uomo. I venti che spirano verso la figura umana attraversando tutto il creato, lo rendono il ricettacolo di tutte le energie cosmiche che egli deve gestire per il suo benessere e di quello del creato di cui è responsabile. In questa visione è evidente la centralità e la superiorità dell'essere umano, ma anche il suo ruolo di co-creatore insieme a Dio.

L'atto creativo dell'uomo consiste nel percorso di risveglio della *Memoria Dei*: l'uomo ha in sé una conoscenza delle creature che va riattivata, sottratta all'oblio in cui è caduta con il peccato originale. In questo percorso l'uomo necessita di riconoscersi attraverso le creature di cui non solo è il custode ma di cui è la *summa*. La relazione armonica con il creato è un atto fondamentale per il percorso di salute e salvezza dell'essere umano. L'uomo, essendo stato creato a immagine e somiglianza di Dio, contiene in sé tutte le cose create nel senso che ne conosce l'essenza prima del loro ingresso nella Storia ed è in grado di riconoscerle. Il mondo ha dunque la sua vera essenza nella conoscenza umana che è conoscenza creata [69]: la mente umana non crea dal nulla le cose come unicamente può fare la potenza conoscitiva di Dio ma dispone di tutto ciò che è necessario per produrle. Grazie al fuoco dello Spirito, emanazione della Luce Vivente, all'uomo è data la conoscenza, la capacità di comprendere la rilevanza delle creature di cui diviene responsabile, poiché è la sua conoscenza a rivestirle di significato. L'uomo si riconosce nella relazione con l'altro e riconosce il senso di ogni creatura generata dallo stesso atto d'amore del Creatore. Nella relazione, alimentato dallo spirito di vita, l'uomo conosce se stesso e comprende il senso della propria esistenza in funzione del creato: ha il potere di agire con le sue mani e di incedere con i suoi piedi ricordando che ogni atto, ogni passo ha effetti sul creato e da questo riceve le risposte.

Le analogie e corrispondenze tra uomo e creato si spingono fino al punto che Ildegarda mette in evidenza la corrispondenza tra gli organi del corpo e le parti del mondo. Questi legami vengono approfonditi già nella terza visione del *Liber*

divinorum operum soprattutto con l'immagine dei venti che mettono in relazione gli elementi del cosmo con gli *umori* dell'uomo quando, scrive Ildegarda: «per le diverse qualità dei venti e dell'aria, quando s'incontrano, gli umori che sono nell'essere umano, agitandosi e trasformandosi, ne assumono la qualità [...] perché quando qualcuno, la cui qualità naturale concorda con quella del vento, inspira e poi espira quest'aria così modificata, in modo che l'anima assorbendo quell'aria la trasmetta all'interno del corpo, anche gli umori in esso si modificano e in molti casi fanno ammalare o risanano» [70]. Vi è dunque una relazione di interdipendenza tra eventi cosmici naturali ed eventi interni all'organismo umano e, al contempo, una corrispondenza tra le energie cosmiche, rappresentate dal soffio dei venti, e la vita dell'anima (soffio anch'essa), nel corpo. I venti in grado di agire sull'equilibrio umorale non lo fanno in modo uguale in tutti gli esseri umani, ma solo in quelli in cui la natura del vento che muove gli *umori*, è la stessa del vento secondario cosmico che soffia sulla creatura umana, quasi a confermare con un'immagine simbolica, la diversa risposta individuale alle sollecitazioni ambientali. Nella quarta visione, nella prima parte del *Liber divinorum operum* (fig.5) con una progressione narrativa sempre più mirata a esaltare le corrispondenze tra uomo e creato, Ildegarda descrive in modo dettagliato il legame tra organi del corpo, parti del cosmo e vita dell'anima. Il corpo e l'anima, infatti, sono un'unica opera in due nature: sono strettamente legati l'uno all'altra perché l'anima attraversa tutto il corpo operando con esso. [71]

Ildegarda dedica molto spazio al rapporto conflittuale tra anima e corpo e fa emergere in modo inequivocabile come solo il dialogo tra le inclinazioni del corpo e i desideri dell'anima conducano a uno stato di salute duraturo. L'armonia tra anima e corpo esattamente come quella tra «macrocosmo e corpo umano sono immaginate come analogie di posizione, di forma, di funzione, ma molto spesso anche come simmetrie e proporzioni in accordo con l'importanza che la misura ha assunto nella raffigurazione del mondo come una sfera perfetta» [72]. Dice, infatti, Ildegarda: «Il movimento dell'anima razionale e l'attività del corpo con i suoi cinque sensi, cioè l'essere umano intero, hanno la stessa misura, poiché l'anima non muove il corpo più di quanto il corpo possa operare, né il corpo opera più di quanto sia mosso dall'anima» [73]. Considerando l'importanza che Ildegarda conferisce al legame tra anima e corpo nel garantire la salute e quindi il cammino di salvezza dell'uomo, dedicherò il prossimo paragrafo ad approfondire il concetto ildegardiano di anima. Conoscere le facoltà che la badessa di Bingen attribuisce all'anima sarà importante per comprendere la complessità e la concezione olistica del processo di insorgenza della malattia secondo Ildegarda, tema che verrà sviluppato nei prossimi paragrafi.

2.1.4 L'anima e le sue facoltà

Alla descrizione dell'anima e del suo legame con il corpo, Ildegarda dedica quasi tutta la quarta visione della prima parte de *Liber divinorum operum* oltre a diversi

passi del *Causae et Curae*. Certamente Ildegarda era a conoscenza sia delle opere di Scoto Eriugena che si stavano diffondendo proprio agli inizi del XII secolo nei monasteri, sia delle fonti agostiniane. Mentre l'antropologia agostiniana insiste sulla natura sostanziale dell'anima umana ovvero la concepisce come una sostanza spirituale che governa un corpo, quella dei Padri orientali, recuperata dai testi di Scoto Eriugena, sottolinea un legame più forte tra anima e corpo, indispensabile per la crescita in chiave escatologica dell'uomo. [56] L'antropologia eriugeniana e quella agostiniana si incontrano proprio nel secolo XII come testimonia la loro copresenza nel testo di Guglielmo di Saint-Thierry, il *De natura corporis et animae*²⁴: nella seconda parte dell'opera si attesta il forte nesso tra antropologia e cosmologia che aveva sensibilizzato il mondo monastico del secolo XII e che è l'aspetto macroscopico della visione ildegardiana dell'uomo e del cosmo.²⁵ Ildegarda tratta comunque, anche il tema dell'anima in una modalità originale che riflette il genere letterario della visione dove la narrativa acquista un carattere del tutto distintivo. Della linea agostiniana certamente Ildegarda coglie il dualismo mitigato dove al corpo, pur minacciato da vizi, si riconosce la capacità di elevare lodi, di essere un tempio di accoglienza della fede attraverso la visione cristocentrica dell'incarnazione. Più forte è il legame con la visione eriugeniana che vede l'uomo mediatore del cosmo per natura e per via di conoscenza. L'uomo coglie con i sensi e con l'intelletto e comprende ciò che intuitivamente conosce e così crea (come abbiamo visto nel precedente paragrafo), risvegliando la conoscenza che è insita nella natura umana in quanto sapienza creata.

All'anima, infatti, Ildegarda attribuisce le facoltà della *comprehensio*, dell'*intelligentia* e della *motio*. Queste tre facoltà sono in equilibrio: l'anima comprende il significato delle realtà celesti e terrestri attraverso la potenza di Dio, conosce con l'intelletto il male e il bene, l'utile e l'inutile e si muove con il corpo nel compiere le opere. È l'anima che rende la creatura umana razionale ed è all'anima che si deve la capacità dell'uomo di generare i pensieri che sono come le tavolette da scrivere dell'anima.[74] «La scienza dell'anima razionale si manifesta infatti in due modi, nel conoscere il bene e nel sentire il male». [75] E la scienza dell'anima è in grado di far conoscere all'uomo ciò che è nascosto nel suo cuore: è la via indicata dalla *rationalitas* dell'anima che conduce l'uomo alla conoscenza di sé. L'anima dona ancora all'uomo l'*exspiratio*, la *scientia* e il *sensus*. La sensibilità dell'anima è in grado di far tuonare nell'uomo terremoti interiori: per Ildegarda sono simbolo della forza delle emozioni da cui l'uomo è colpito di fronte alla grandezza dei miracoli divini. [76] L'anima, infatti, «opera salendo e scendendo quattro gradini che sono la vista, l'udito, l'odorato e il gusto, attraverso i quali comprende e percepisce le creature e il corpo, mosso dall'anima, si protende verso le creature, attirandole a sé a seconda del suo volere» [77].

²⁴ vedi nota n. 20.

²⁵ Ibidem.

Attraverso il suo sentire l'uomo può rendersi conto se la sua anima è allineata al soffio vitale del cosmo o, viceversa, è indebolita dal volere del corpo che la appesantisce, rallentando il suo volo. Essere allineati al cosmo significa essere sulla via che riattiva la *Memoria Dei* permettendo di riconoscere attraverso le qualità dell'anima razionale, il significato dell'esistenza umana e il significato invisibile del creato. È attraverso il soffio dello Spirito, la scienza e il senso che l'anima porta a compimento le sue opere. Ildegarda si spinge fino al punto di collocare anatomicamente nel cervello queste funzioni e dice: «ad opera dello spirito (l'anima) inizia le cose che può fare e questa è come la parte anteriore della testa; con la scienza si estende come a entrambe le orecchie; e ad opera del senso, si rivolge come all'indietro fino all'inizio del collo. In tal modo queste forze sono uguali poiché l'anima col soffio dello spirito non inizia a fare più di quello che la scienza può comprendere e il senso a sostenere, e così operano all'unanimità dal momento che nessuna di esse travalica l'altra come la testa ha la sua misura esatta»²⁶ [78]. È ancora dalla sommità della testa che inizia l'operare dell'anima [78] che «dispone e ordina ogni opera dell'uomo nella sfera della razionalità ed è in grado di discernere ciò che il corpo richiede e desidera»²⁷ [79]. La razionalità dell'anima, aggiunge Ildegarda, è al tempo stesso la colonna vertebrale e il midollo dei cinque sensi, sostenuti da essa e da essa diretti all'azione.²⁸ [80]

Anima e corpo, dunque, sono indissolubilmente legati: dall'anima provengono le energie che vivificano il corpo dell'uomo. «L'anima senza il corpo non esisterebbe, né il corpo, con la carne e col sangue, si muoverebbe senza l'anima; l'anima in verità senza il corpo può vivere, ma il corpo non vive senza l'anima». [81] L'anima infatti può portare a termine le sue opere solo attraverso la collaborazione con il corpo e, per tutta la vita terrena, anima e corpo sono in conflitto. Sono lo stesso conflitto, le pene e le lacrime con cui l'uomo dimostra di riconoscere di aver fatto il male, che può attuarsi il cammino escatologico di salvezza dell'essere umano. È l'anima che sorregge il corpo e ne nutre gli elementi che lo compongono. L'anima è umidità, è aria, è calore e con questo sorregge e rafforza la carne. «L'anima arreca l'aria nell'atto di pensare, il calore nel riunire le forze, il fuoco nel sostenerlo, l'acqua nel farlo crescere, la fecondità nel germinare, come è stato stabilito fin dalla creazione del primo uomo; ed è in ogni sua parte, sopra e sotto, intorno e dentro al corpo. Così è fatto l'uomo». [82] L'anima, dunque, dà la vita al corpo e tutte le funzioni che definiscono la vita di relazione controllate dai sensi, dal sentire e dai pensieri sono governate dall'anima. Questo pone al centro ancora una volta l'uomo nella sua

²⁶ In questo passo possiamo trovare chiare corrispondenze con le funzioni cerebrali nella modalità con cui oggi sono conosciute dalla scienza: la parte anteriore della testa, ovvero la corteccia prefrontale, è quella da cui partono i comandi per controllare i movimenti del corpo, il lobo temporale è dove risiede tra le altre funzioni, il centro di elaborazione dei messaggi acustici da cui, per Ildegarda, parte l'operare dell'anima e infine, con il senso, fa riferimento alle aree sensoriali e somato-sensitive del cervello.

²⁷ Cfr.: «È ancora l'anima a introdurre all'interno dell'uomo il nutrimento dei cibi e delle bevande perché la carne si ristori».

²⁸ Anche in questo passo sembrerebbe che Ildegarda conosca le vie attraverso cui i segnali sensoriali vengono indirizzati alle aree cerebrali.

natura di *officina omnium*, ovvero di luogo di produzione di tutte le cose: l'uomo può riconoscersi solo cogliendo la *subtilitas* ovvero il significato invisibile che è dentro ogni cosa creata che esiste per l'uomo e nell'uomo. L'uomo è tutte le cose. Solo vivendo con rettitudine ovvero seguendo la strada della comprensione e dell'intuito dell'anima assecondate dall'attenzione e dalla volontà del corpo, l'uomo non solo progredisce nella conoscenza ma preserva l'equilibrio dei suoi elementi (umori), viceversa attirerà su di sé «il castigo degli elementi»[82]. Con queste parole Ildegarda sottolinea come l'uomo sia il riflesso di tutto il creato e come le sue azioni si ripercuotano contemporaneamente a livello cosmico e individuale. Il legame tra uomo e cosmo è espresso, come è stato sottolineato nella descrizione dei simboli, dalla connessione tra gli elementi che compongono tutto il creato e l'uomo stesso, compresa l'anima: gli elementi sono i costituenti del mondo naturale, del cosmo, degli umori dell'uomo e attraverso il linguaggio simbolico, Ildegarda ci aiuta a comprendere (cfr. trattazione che segue) come gli elementi possano spiegare il significato profondo e invisibile dei processi che legano l'uomo al creato, la salute alla salvezza, l'anima al corpo. L'anima calda, ariosa e umida, vivifica il corpo, fatto di fango ovvero di terra e acqua. Comprendere il significato degli elementi significa, dunque, capire la complessità del legame microcosmo-macrocosmo e il legame tra processi vitali e quelli relativi alla coscienza individuale. A tal fine tratterò nel prossimo paragrafo l'elemento aria nel suo significato fisico, simbolico e del fenomeno dei venti.

2.1.5 L'elemento aria e la forza pneumatica dei venti

E Dio creò gli elementi del mondo, che sono nell'uomo e con i quali l'uomo opera: sono il fuoco, l'aria, l'acqua e la terra. I quattro elementi sono così imbrigliati e uniti fra loro, da non poter essere separati l'uno dall'altro e si tengono insieme così saldamente da essere chiamati firmamento. [81]

Gli elementi attraverso il moto circolare della ruota sono sottoposti a un costante processo di purificazione e, con essi, l'uomo che degli stessi elementi è costituito. Di ogni elemento Ildegarda descrive le proprietà. «Il fuoco è il sommo del firmamento e possiede cinque proprietà: l'ardore, il gelo, l'umore, l'aria e il moto; proprio come l'uomo consiste di cinque sensi» [83]. Il fuoco è il primo degli elementi spirituali, richiama infatti lo strato di luce che circonda l'Uovo cosmico e la Ruota così come la figura alata della Trinità. La sensibilità riferibile ai cinque sensi è nutrita dal fuoco che, quale elemento spirituale, conferma che la nostra vita emotiva è facoltà dell'anima, ignea, ariosa e umida. «L'aria ha quattro proprietà, quella di emettere la rugiada, quella di alimentare la viridità. Quella di muovere l'alito del vento, con cui fa crescere i fiori e quella di diffondere il calore con cui fa maturare ogni cosa; e lei stessa è diffusa per i quattro lati della terra». [84] L'aria è come il fuoco un elemento spirituale: è il soffio che vivifica le creature. Soffio è anche l'anima e come l'aria infonde la viridità alle creature così l'anima vivifica il corpo dell'uomo rendendolo razionale. «L'acqua invece ha quindici proprietà, vale a dire il calore, l'aria, l'umore,

la capacità di inondare, la velocità, la mobilità; dona agli alberi la linfa, alle piante fruttifere il gusto, alle erbe la viridità; grazie alla sua umidità è ovunque madida, sostiene gli uccelli, nutre i pesci, fa vivere le fiere nel suo calore, trattiene i rettili nella schiuma e sostiene ogni cosa». [85] L'acqua è il primo degli elementi carnali, ha la capacità di purificare, lavare e ha una forza dirompente: per questo a livello cosmico, lo strato d'aria sottile, bianca e luminosa protegge dalle inondazioni dell'acqua sovrastante. Le punizioni, infatti, non possono essere troppo violente altrimenti annienterebbero l'uomo e le creature. L'acqua ha in sé il calore altrimenti sarebbe ghiaccio, e ha in sé l'aria che la fa scorrere. Di acqua è costituito prevalentemente il corpo che con il calore dell'anima viene vivificato. «E le due forze del fuoco e dell'acqua tengono in equilibrio tutta la terra insieme all'aria delle nubi, affinché si sostengano e non svaniscano [...] e l'anima è come il fuoco, il corpo come l'acqua, e sono insieme». [86] All'acqua Ildegarda dedica diverse pagine nel *Causae et Curae* evidenziando come la diversa origine delle acque porti con sé anche differenti proprietà curative. [87] «La terra, infine, è per sua natura fredda e ha sette proprietà: è fredda in estate e calda in inverno, ha in sé la viridità e l'aridità, fa crescere i germogli, sostiene gli animali e tutto sorregge; anche Dio operò per sei giorni e il settimo riposò, avendo offerto alle necessità dell'uomo ogni cosa creata». [88] La terra è fredda d'estate perché c'è il sole che genera con i suoi raggi ed è calda in inverno quando preserva i germogli. La terra mostra la sua viridità con il caldo e la sua aridità con il freddo. Gli elementi riproducono le loro proprietà anche nel corpo dell'uomo dove, come vedremo nel successivo paragrafo, diventano umori. Dei quattro elementi approfondirò di seguito l'aria per l'importanza che riveste nella compagine dell'universo attraverso l'azione dei venti e nell'essere umano attraverso il soffio dello Spirito.

Gli elementi, come detto, si muovono e si purificano: tutta la vita è soggetta a questo eterno movimento e ciò che mette in moto gli elementi mescolandoli e integrandoli sono i venti. Ildegarda esprime il legame intimo tra macrocosmo e microcosmo con l'immagine dei venti che percorrono tutto il creato: il soffio, l'energia pneumatica dei venti, svolge una funzione analoga a quella dell'anima del mondo nel mantenere unita la sua compagine. [89] «Il firmamento, dunque ha il sole, la luna, le stelle e i venti; in virtù di tutti questi sussiste e in virtù di tutti questi si mantiene unito, senza disperdersi. Infatti, come l'anima regge il corpo, così i venti tengono unito il firmamento, affinché non si dissolva. Questi sono invisibili come lo è l'anima originata dal segreto di Dio». [90] Compito dei venti è tenere unito l'universo: tengono sotto il loro controllo il movimento degli elementi. Esattamente come si frantumerebbe il corpo qualora l'anima lo abbandonasse, così crollerebbe il firmamento senza la forza strutturale dei venti. Nella visione della Ruota nel *Liber divinorum operum*, ogni vento principale²⁹[90] che si trova nei quattro punti cardinali,

²⁹ «I quattro venti cardinali, sopra e sotto il sole, danno manforte al firmamento, lo tengono unito e sorreggono tutto il globo, avvolgendolo sopra e sotto come un mantello. Il vento di Oriente cinge l'aria e lascia sulla terra arida una rugiada lieve. Il vento di occidente si mescola alle nubi che scorrono e ne sostiene le acque, affinché non precipitino. Il vento australe governa il fuoco e gli impedisce di bruciare ogni cosa. Infine, il vento di

genera due venti secondari, più deboli, che hanno la stessa direzione del vento principale «come due orecchie hanno una sola via, quella dell'udito della testa»[91]. Ai venti secondari Ildegarda riconosce la funzione di essere causa di turbamento. Sono stati creati, infatti, per punizione dopo il peccato originale, ricevono impulso dai venti principali e dalla loro origine causano «fragore e pericolosi scontri» [91] esattamente come gli umori che nell'uomo causano malattie. In verità la forza pneumatica si trasmette dal firmamento attraverso i venti secondari fino agli umori dell'uomo. È proprio in questa immagine dei venti che si concretizza quel binomio salute-salvezza centrale in tutta l'opera ildegardiana. I venti secondari, che turbano gli umori dell'uomo e quindi causano il disequilibrio che porta a malattia, sono generati dai venti cosmici i quali rispondono con il loro impulso, alle scelte di vita compiute dall'uomo. La manifestazione fisiologica dell'alterazione degli umori trova corrispondenza nel disallineamento tra il percorso di vita scelto dagli uomini (intesi nella loro unione di anima e corpo) rispetto al movimento razionale (ovvero guidato dalla Razionalità della Luce Vivente) degli elementi cosmici.

Sia nell'Uovo cosmico che nelle visioni del *Liber divinatorum operum*, i venti soffiano dalle bocche di animali che simboleggiano i vizi e le virtù ovvero le energie e gli strumenti che l'uomo ha a disposizione per percorrere il cammino della vita: a sua discrezione può essere un cammino di salvezza e di salute o un cammino di perdizione e di malattia. Vizi e virtù per quanto diversi e opposti, permettono all'uomo di conoscere la propria via, di sapere ciò che deve fare e consentono il raggiungimento della beatitudine. La virtù viene perseguita con umile e profonda convinzione proprio attraverso la conoscenza del vizio opposto, come Ildegarda ben esprime nel *Liber vitae meritorum*. Qui attraverso la descrizione minuziosa di immagini mostruose relative al vizio, di fatto Ildegarda stimola il lettore a riconoscere le proprie debolezze foriere di dolore e disperazione. Da qui occorre ripartire con fermezza, costanza e temperanza nutrendo la virtù corrispondente nel proprio percorso di vita che è una strada di approfondimento nel proprio sé. Tra le virtù con cui l'uomo può ascendere ovvero conoscersi e comprendere nella beatitudine il senso della vita vi è il timore di Dio, la nostra bussola: significa essere consapevoli che nel nostro appartenere al creato di cui siamo responsabili, ogni azione su di esso ha conseguenze su di noi.³⁰ [92]. Il timore rappresentato dalla testa di Leopardo agisce alimentando la costanza e la fiducia. La via della conoscenza di sé è impegnativa; all'uomo viene riconosciuta l'indecisione che si dibatte tra speranza e dubbio, simboleggiata dal granchio che a volte avanza e a volte

Settentrione tiene a freno le tenebre, affinché non passino il segno. Questi quattro venti sono le ali della potenza di Dio. Se si levassero tutti al contempo, scompiglierebbero gli elementi e si dividerebbero, agitando il mare e lasciando asciugare tutte le acque." Calef P (a cura di), 1997.

³⁰ Il timore di Dio è uno dei doni dello Spirito Santo. Esso permette di allineare il desiderio del fedele all'ispirazione dello Spirito Santo. "Quando il soffio delle virtù dei molteplici doni, ovunque lo Spirito Santo li diffonda, sorge nel cuore del fedele, sia grazie all'ispirazione dello spirito di forza e di umiltà e dello spirito del timore di Dio e dell'animo contrito, sia grazie alla disposizione del disegno divino, sicché col fluente dono della sua ispirazione viene in aiuto al giusto desiderio del fedele che con essa si accorda, quel desiderio, sempre attento a quanto è utile al bene e pronto a conformarsi con devozione, si adegua a quella stessa ispirazione.

retrocede, così come l'uomo spesso accelera nel suo viaggio e altrettante si blocca per mancanza di fede (l'incostanza è rappresentata dal cervo). In questa descrizione dei venti, vizi e virtù sono energie che connettono l'uomo al macrocosmo. La scelta dell'uomo nell'una o nell'altra direzione condiziona quel processo di riattivazione della *Memoria Dei*: l'uomo può riconoscersi attraverso il perseguimento delle virtù o allontanarsi da sé mediante i vizi. Mentre le virtù consentono all'uomo di attirare le creature che gli servono per la sua ascesa e riconoscendole, riconosce sé stesso, i vizi lo alienano dal creato e quindi lo portano alla disperazione e al contempo alla malattia. Per Ildegarda, redenzione e guarigione sono una cosa sola e abbracciano l'uomo nella sua interezza. Il verbo "salvare" (σώζω) usato nel Nuovo testamento significa infatti non solo "liberare" o "trarre fuori da un pericolo", ma anche "guarire". Il termine "salvezza" indica quindi non soltanto la "liberazione", ma anche la "guarigione" dell'uomo.[93] L'uomo, se vive seguendo le indicazioni dei venti cosmici, ovvero seguendo la volontà e l'intuito dell'anima, attuerà il percorso di redenzione che si esprime nell'avvicinamento alla Luce Vivente, alla comprensione, all'espressione profonda della propria autenticità nel riconoscimento di essere immagine di Dio.

I venti sono di fatto opposti in direzione e qualità, ma è proprio nella tensione degli opposti che tutto il firmamento e il corpo dell'uomo stesso sono tenuti insieme.

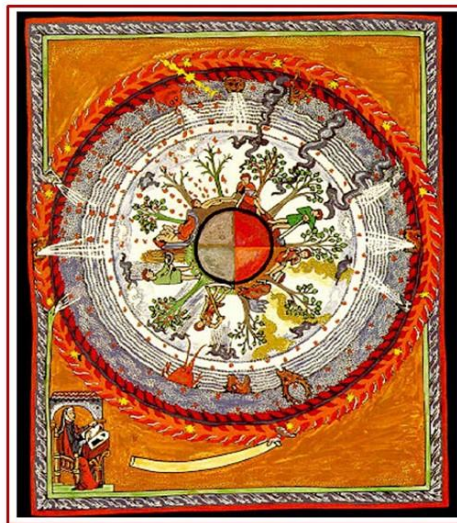


Figura 5. Liber divinorum operum I vision, III. (Biblioteca Statale di Lucca, MS 1942) Liber divinorum operum I vision, III. (Biblioteca Statale di Lucca, MS 1942): In questa visione, Ildegarda dà importanza alla Terra e all'influenza che gli elementi superiori esercitano su di essa. In particolare, vengono illustrate le quattro stagioni e il lavoro dell'uomo. I simboli della testa animale e del soffio dei venti sottolineano l'interdipendenza tra tutti i fenomeni terrestri e cosmici non solo da un punto di vista naturale e fisico, ma anche da un punto di vista escatologico. Fulmini e una nebbia fumosa cadono dal firmamento sugli uomini e sono capaci di causare debolezza e malattia (rappresentati dalla sofferenza della figura umana) ogni volta che l'uomo pecca, disobbedendo alla Luce Vivente ovvero ogni volta che l'anima e il corpo non sono in armonia.

Il significato spirituale, salvifico escatologico dei venti è intimamente legato al loro significato fisico-ambientale. Ogni vento è associato a un elemento e a una qualità: l'est all'umidità e all'acqua, l'ovest alla secchezza e all'aria, il sud al calore e al fuoco, il nord al freddo e alla terra. In corrispondenza ai quattro venti principali, esistono quattro tipologie di regioni, quattro stagioni, quattro temperamenti nell'uomo. (fig. 5)

Ciascuno soffiando da una direzione cardinale con le sue qualità influenza il tempo e le stagioni con il rispettivo clima fino ad avere una specifica funzione nella crescita delle piante e nella tipologia di animali che vivono in ogni aerea della terra. Il vento dell'est favorisce il germinare delle piante, il vento del sud la maturazione, il vento dell'ovest disperde e il vento del nord costringe. La principale funzione dei venti è quella di temperarsi l'un l'altro permettendo la vita: sono uno strumento dell'allopattia universale.³¹[94] Il temperamento stesso degli uomini legato all'equilibrio degli umori, a loro volta connessi agli elementi del firmamento tramite l'azione dei venti, muta in risposta alla regione in cui vive e al suo clima. Il significato dei venti per la medicina, dunque, si espande fino a coinvolgere l'equilibrio dell'uomo con l'ambiente in cui vive, in cui si muove e si nutre. Infine, Ildegarda spesso usa l'immagine dei venti come metafora per esprimere la sessualità e la passione. Il vento del piacere si muove dal midollo del maschio ed entra nei lombi dove agita, nel sangue, il gusto del piacere. Il fuoco del piacere è forte e difficilmente contenibile per l'uomo mentre è più dolce nella donna. [95] Il vento muta da un temperamento all'altro influenzando l'unione tra uomo e donna il sesso e l'indole del nascituro.

Possiamo dunque anticipare qui che con l'immagine dei venti, di fatto, Ildegarda ci dona le chiavi di un'interpretazione complessa del legame uomo-universo dove giocano sia fattori spirituali, legati al percorso di vita dell'uomo, che fattori ambientali. In questa complessità comprendiamo il significato della figura dell'uomo al centro della Ruota della mirabile visione: l'uomo è costituito di un corpo permeabile e il soffio dei venti secondari, che sono causa di mutamenti, è influenzato sia dall'ambiente che dalle scelte umane, contribuendo ad alimentare quel movimento circolare che è sotteso alla vita in ogni sua forma. Il corpo in tutta la cultura medievale e, in Ildegarda in particolare, ha un significato che trascende la dimensione fisiologica: è uno spazio in cui si fondono conoscenze scientifiche, culturali e spirituali. Caroline Walker Bynum scrive: «Lo studio del corpo riflette e allo stesso tempo plasma la cultura medievale dove non c'è separazione cartesiana tra corpo e anima, piuttosto c'è continuità in un concetto fluido del sé come unità psicosomatica. L'idea di persona è stata concettualizzata come un'entità integrale in cui sensazione, emozione, ragionamento e identità sono fisicamente connessi»[96]. Il corpo è il microcosmo in cui si riflette il macrocosmo: uno spazio in cui questo legame si esprime nella natura del sé. Sempre C. W. Bynum aggiunge «la persona non era una persona senza il corpo e il corpo era il portatore dell'espressione di ciò che oggi

³¹ L'autrice (V.Sweet) vorrebbe sottolineare come gli opposti hanno una funzione curativa l'uno per l'altro.

chiamiamo individualità. Il corpo era portatore di espressioni culturali e religiose»[96]. La pratica della medicina nel Medioevo fornisce una cornice attraverso la quale vedere l'esperienza somatica come incarnazione di valori culturali, sessuali e religiosi.»[96] In Ildegarda, in particolare, nelle cui visioni l'uomo è posto al centro dell'universo, il corpo è uno spazio in cui si uniscono filosofia naturalistica e spiritualità e questa modalità di concepire il corpo si riflette nella stessa descrizione della malattia in cui Ildegarda non vede distinzione tra cause fisiche, mentali e spirituali poiché l'uomo è inserito in una fitta e multifattoriale rete di connessioni³²; ciò che lega profondamente corpo e ambiente o in termini più ampi microcosmo e macrocosmo, sono le energie cosmiche trasportate dai venti cosmici che nella sua visione sono emanazione della infinita potenza creatrice di Dio. Dio è Luce, è Energia e attraverso lo Spirito, soffio vitale, "accende"[97] tutte le creature connettendole. Il corpo è dunque uno spazio permeabile, un sistema complesso aperto la cui capacità di riflettere il continuo cambiamento di interazioni con l'ambiente, viene spiegato in Ildegarda con il movimento degli umori creati nell'uomo a partire dagli stessi elementi che compongono l'universo. Da qui partirò nel successivo paragrafo per presentare la teoria umorale di Ildegarda.

2.2 L'originalità della teoria umorale

2.2.1 L'equilibrio umorale: una questione di proporzioni. Il concetto di flegma

L'originalità con cui Ildegarda ha formulato la teoria degli umori e quindi il suo pensiero circa l'origine della malattia, ci pone di fronte alla necessità di valutare quali fossero le fonti che la badessa ebbe a sua disposizione e come lei le seppe interpretare ed elaborare. Riuscire a stabilire quali siano stati i riferimenti del suo multivalente pensiero è difficile poiché nel periodo in cui Ildegarda scrisse molti erano i testi che trattavano la teoria umorale di Galeno (130-220), riferimento principale in tutto il Medioevo negli studi di medicina, ma a Ildegarda ne pervennero soltanto interpretazioni di altri autori e molti dei testi circolanti non erano tradotti in latino. Possiamo affermare che nell'Alto Medioevo non furono i testi originali di Galeno ma quelli appartenenti al "Galenismo" che ebbero maggior diffusione e che costituirono pertanto quella conoscenza comune della teoria umorale cui certamente anche Ildegarda poté fare riferimento. I testi originali di Galeno, infatti, cominciarono ad essere disponibili in lingua latina soltanto dopo il 1150. A complicare ulteriormente il tentativo di valutare le fonti di Ildegarda concorre il fatto che Galeno non fosse l'unico riferimento, seppur il più rappresentativo, per gli studi sulla teoria umorale.³³[98] C'erano, inoltre, teorie mediche che non facevano riferimento alla teoria degli umori. Ricordiamo ad

³² Oggi l'organismo umano e l'ambiente in cui vive, vengono descritti come sistemi complessi in grado di interagire secondo reti non lineari di connessioni.

³³ Sebbene gli umori, per esempio, appaiano all'inizio come quattro fluidi legati alle quattro qualità e alle quattro stagioni, tuttavia, non era solo così che venivano descritti. Per ulteriori approfondimenti si rinvia al testo di Arika N, *Gli Umori. Sangue, flegma e bile*, Milano 2009.

esempio i Metodisti³⁴ e gli Empiristi³⁵: alcuni di questi testi furono a disposizione di Ildegarda. Tutto il sapere riguardo la teoria umorale si diffuse attraverso raccolte che confluivano in enciclopedie e testi medici [99]. Certamente Ildegarda e le sue consorelle ebbero accesso ad almeno una di queste enciclopedie con i testi di Plinio, Isidoro, Bede o Beda il Venerabile, Rabano Mauro e/o quelle dei loro contemporanei Onorio Augustodunense e Guglielmo di Conches. La teoria umorale di Ildegarda, su cui si basa il suo pensiero medico, ha numerosi elementi distintivi rispetto agli autori suoi contemporanei [14, 54] che non troviamo in nessuno dei testi cui abbiamo fatto riferimento. L'analisi del testo *Causae et Curae*, in particolare, evidenzia la complessità della teoria umorale ildegardiana in cui il concetto di "umore" viene espresso con diversi termini dal 'rinnovato' significato: fluido, flegma, muco. [100] Con il termine "umore" Ildegarda si riferiva certamente alla tradizionale distinzione delle qualità primarie caldo, freddo, secco e umido e quindi agli elementi "incarnati" nell'uomo ma nel contempo, gli umori, per Ildegarda, sono anche i tradizionali fluidi corporei di concezione ippocratica ovvero bile gialla, bile nera, flegma e sangue e infine sono le essenze contenute nelle piante, utili per nutrire gli umori corporei attraverso l'alimentazione (o, al contrario, per renderli tossici). [100]

Il corpo in Ildegarda è uno spazio permeabile in cui si riflette l'intero creato: attraverso l'azione dei venti i cambiamenti ambientali, fisiologici, spirituali sono interconnessi. La teoria umorale permette di dare forma a questa immagine fluida in cui gli elementi del cosmo trasmettono le loro qualità agli umori dell'uomo. Al momento della creazione vi era una relazione di identità tra gli elementi che compongono l'universo e quelli che compongono gli umori dell'uomo tanto che lei scrive:

Come detto innanzi, gli elementi, ovvero il fuoco, l'aria, la terra e l'acqua, sono nell'uomo e operano in lui e nelle sue azioni con le loro proprietà, così come la ruota gira velocemente con le sue curvature. Infatti, il fuoco, con le cinque proprietà suddette, è presente nel cervello e nella midolla dell'uomo, perché quando il primo uomo fu creato dal fango, nel suo sangue ardeva un fuoco rosseggiante, in virtù della potenza divina e per questo anche il sangue è rosso. E il fuoco manifesta l'ardore nella vista, il freddo nell'odorato, l'umore nel gusto, l'aria nell'udito e il movimento nel tatto. L'aria, invece, con le quattro proprietà suddette, è presente nel respiro e nella razionalità dell'uomo. Rende servizio all'uomo attraverso il soffio vitale, che è l'anima, infatti, lo sostiene ed è l'ala del suo volo, quando l'uomo trae a sé il respiro e lo manda fuori, per poter vivere. E l'anima è un fuoco che penetra tutto il corpo e vivifica l'uomo. L'aria poi accende il fuoco, e il fuoco arde attraverso l'aria in tutte le cose. L'aria si mostra nell'emettere la rugiada, nello stimolare la viridità, nel muovere il vento e nel diffondere il calore nell'uomo. L'acqua, invece, con le quindici proprietà sopra menzionate è nell'umore e nel sangue dell'uomo.[101]

³⁴ I metodisti consideravano il corpo come una struttura di canali e corpuscoli governati dalle due risposte fisiologiche di lassità e stenosi.

³⁵ Gli empiristi si sono concentrati sull'effetto di specifici farmaci su particolari sintomi.

Gli elementi trasmettono le loro qualità agli umori: calore, respiro, sangue e carne sono i quattro umori dell'uomo che rispettivamente corrispondono agli elementi fuoco, aria, acqua e terra. Come gli elementi del cosmo sono indissolubilmente legati fra loro, così lo sono i quattro umori dell'uomo. La visione olografica dell'universo rappresentata dall'Uovo e dalla Ruota, si riproduce in ogni creatura e ad ogni livello della creazione.

Ogni elemento e ogni umore contiene di fatto anche gli altri: l'acqua è il sangue dell'uomo e fa prosperare la viridità nel corpo permettendo la coagulazione delle ossa. La carne umana è tenuta insieme dalle vene e dall'umidità ed è rafforzata dal fuoco e dall'acqua ovvero dal sangue. Il calore permette al sangue di scorrere e la carne senza il vigore che solo il calore può conferire, tornerebbe fango. Il respiro è caldo e umido: è il soffio vitale che fa scorrere il sangue permettendogli di nutrire il corpo ovvero la carne. Dagli elementi l'uomo trae specifiche funzioni: «dal fuoco l'emotività e il desiderio, dall'aria il pensiero e il cambiamento, dall'acqua il sapere e il movimento»[102]. Dal fuoco ancora «riceve la vista, dall'aria l'udito, dall'acqua il movimento e dalla terra l'incedere».[103]

Dopo il peccato originale, scrive Ildegarda, nell'uomo «il calore, l'umidità, il sangue e la carne, a causa della trasgressione di Adamo, sono stati trasformati in flegmi contrapposti»[104]: gli umori qualitativamente perfetti al momento della creazione sono divenuti tossici ovvero potenzialmente in grado di sviluppare la malattia.

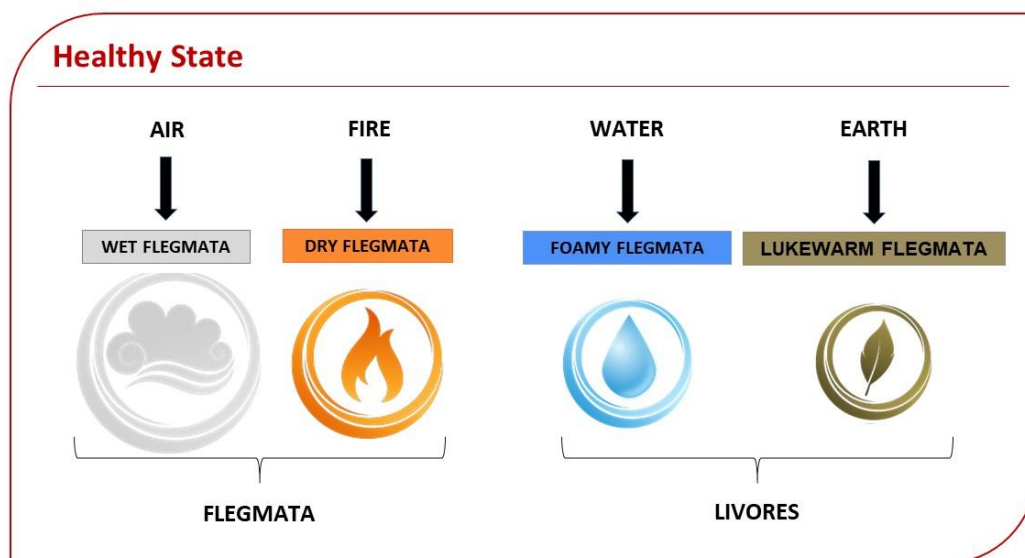


Figura 6. Tratta da: On the Interplay Between the Medicine of Hildegard of Bingen and Modern Medicine: The Role of Estrogen Receptor as an Example of Biodynamic Interface for Studying the Chronic Disease's Complexity, di Melino S. e Mormone E. In: *Front. Neurosci.* 16:745138. La salute secondo la teoria umorale ildegardiana. Gli umori hanno proporzioni decrescenti. Il temperamento innato è definito dal primo flegma. I muchi, invece, sono in grado di sollevarsi in risposta a stimoli interni ed esterni e sono gli umori secondari o equilibranti. Qui è rappresentata la fisiologia corrispondente allo stato di salute (fisiologia più resiliente). Il flegma umido corrispondente all'elemento aria è, per Ildegarda, "la via del nervo e della razionalità" ed è il flegma prevalente, confermando che i sensi e i pensieri svolgono un ruolo centrale nel bilanciamento degli umori.

Il calore (umore caldo e secco), corrispondente all'elemento fuoco, è stato trasformato in flegma secco, il respiro (umore caldo e umido), corrispondente all'elemento aria, è stato trasformato in flegma umido, il sangue (umore freddo e umido), corrispondente all'elemento acqua, è stato trasformato in flegma schiumoso e la carne, (umore freddo e secco), corrispondente alla terra, è stato trasformato in flegma tiepido (fig.6). Nello studio della teoria umorale ildegardiana, un primo problema sorge nel momento in cui cerchiamo di rendere equivalenti i quattro flegmi con i quattro umori della tradizionale teoria umorale. Una differenza significativa si trova in relazione al flegma schiumoso e al flegma umido, [14] il primo corrispondente al sangue e il secondo all'aria. Del sangue viene sottolineata la sua componente acquosa e corpuscolata (è freddo e umido) ma non calda (eppure il sangue è caldo) e dell'aria (calda e umida) ovvero del respiro, la componente umida.

Nel tentativo di dare un'interpretazione a questa singolare descrizione degli umori, si potrebbe leggere, l'intenzione di Ildegarda di sottolineare l'equilibrio che deve esistere tra l'acqua e il fuoco, rispettivamente il primo degli elementi carnali e il primo degli elementi spirituali. Il fuoco è una proprietà dell'anima: solo all'origine della creazione l'integrazione dei diversi elementi era perfetta così come armonioso era l'intimo legame tra corpo e anima, il cui dialogo si è interrotto dopo la caduta di Adamo. La vita è ricostruire l'armonia tra anima e corpo, tra fuoco e acqua, i due elementi che, secondo Ildegarda, reggono il destino di tutto il creato. L'anima di fatto circola in tutto il corpo e lo rende vitale. Nell'aver associato il sangue all'umore schiumoso (freddo e umido) Ildegarda conferma implicitamente che il calore non è una proprietà innata del sangue ma gli viene infuso dall'anima come la viridità dell'aria (elemento spirituale) si esprime grazie al corretto grado di umidità ovvero di acqua. Ildegarda scrive a tal proposito:

Il corpo non deve essere, invero, in alcun punto vuoto d'anima, e questa permea, quindi, tutto il corpo col suo calore. L'uomo fu creato e consta di quattro elementi, dei quali due sono spirituali e due carnali; il fuoco e l'aria sono spirituali e l'acqua e la terra carnali. E questi quattro si uniscono in un tutt'uno nell'uomo e lo cuociono, per renderlo di sangue e carne con tutte le sue appendici [...] e le due forze del fuoco e dell'acqua tengono in equilibrio tutta la terra insieme all'aria delle nubi, affinché si sostengano e non svaniscano [...] e l'anima è come il fuoco, il corpo come l'acqua, e sono insieme.[86]

Gli elementi distintivi della teoria umorale ildegardiana diventano ancora più specifici quando viene inserito un altro termine per distinguere gli umori nell'uomo in base alle proporzioni con cui essi sono presenti: si tratta dei "muchì" (fig.6). I *flegmi*, quindi, diventano i due *umori prevalenti*, i *muchì* i due *umori equilibranti*. Ildegarda li descrive così:

Ebbene, gli umori sono quattro e i due dominanti vengono chiamati flegmi, mentre gli altri due, che li seguono, vengono chiamati muchì. Ogni umore che sia dominante supera quello che lo segue più da vicino di un quarto e della metà di un terzo, mentre

quello che soccombe dispone di due parti e della restante parte di un terzo per non eccedere nella sua misura. Il primo supera così il secondo umore, e questi due vengono chiamati flegmi; e il secondo supera il terzo e il terzo il quarto, e questi due, ovvero il terzo e il quarto, vengono chiamati muchi. [104]

Gli umori vengono dunque distinti in base alla loro proporzione e definiscono uno specifico equilibrio tra gli elementi deciso alla nascita. «Quando, infine, il bambino è uscito dal ventre della madre, è mobile, vivace e attivo, e suda, e sin dal principio possiede i diversi flegmi e umori, secondo la natura della sua complessione che potranno aumentare o diminuire, secondo i cibi e le bevande che assumerà». ³⁶ [105, 54] L'equilibrio tra i quattro umori e quindi tra le quattro qualità caldo, secco, freddo e umido costituiscono quella che in Galeno e ancor prima in Ippocrate veniva definita *krasis*, all'inizio del dodicesimo secolo i Latini tradussero in *complexio* e che poi trovò altri sinonimi tra cui *temperamentum*.³⁷ Per Ildegarda come già in Galeno, la salute corrisponde al mantenimento di questo equilibrio, ma la precisa proporzione matematica da lei introdotta nel definire la relazione tra gli umori, al punto da attribuire loro anche un diverso nome (flegma e muco), rende la sua teoria umorale del tutto originale. Mentre in Galeno equilibrio significa il corretto bilanciamento tra le quattro qualità degli elementi per ogni tipologia di *complexio*, in Ildegarda è l'ordine gerarchico tra i quattro umori che garantisce l'equilibrio: la commistione³⁸ degli elementi deve essere letta, in Ildegarda, attraverso la loro proporzione e non solamente valutando il risultato qualitativo finale. I flegmi, ovvero gli umori prevalenti, definiscono il temperamento innato, la costituzione della persona e la sua propensione alla malattia, i muchi sono invece gli umori secondari, più facilmente soggetti a mutare in funzione di vari stimoli interni ed esterni all'uomo, come chiarirò meglio nel successivo paragrafo.

2.2.2 Umori, flegmi, muchi e la relazione organismo-ambiente

La prevalenza di uno specifico flegma determina dunque il temperamento innato che, come vedremo in seguito, ha caratteri distintivi e diversificati anche tra uomo e donna. Scrive la badessa:

[...] se alla nascita prevale il flegma secco, ovvero il calore, l'uomo avrà un ingegno duro nell'apprendere le arti, ma una volta apprese, le ritiene saldamente e per sempre. L'uomo in cui prevale l'umido, ovvero l'aria, ha un ingegno facile all'apprendimento delle arti, ma non può essere costante nel suo sapere; infatti, dopo aver appreso

³⁶ In questo passo Ildegarda usa esplicitamente il termine "*complexio*" per indicare la mescolanza degli umori e le loro qualità. Sempre in questo passo distingue esplicitamente flegmi e umori confermando che i due termini non sono equivalenti (come avrò modo di spiegare oltre nel testo): «Postquam autem infans de ventre matris egressus fuerit, deinde mobilis, agilis et operans est et sudat et diuersa flecmata atque humores habet, secundum quod et natura complexionis de ortu eius est et secundum quod etiam augeri et minui possunt de escis et de potibus». Vedi anche Moulinier, 2003.

³⁷ Per approfondimenti vedi nota 57.

³⁸ il termine *commixtio* indica la mescolanza o commistione (*mixis*) degli elementi in un corpo elementare. Vedi nota 57.

qualcosa, lo dimentica con facilità. Mentre l'uomo in cui prevale la schiuma, vale a dire l'acqua, ha un ingegno rapido nell'apprendimento delle arti, ma prima di averle apprese per intero, ritiene di saperle, e ancora le ignora. Perciò quando vorrà distinguersi in queste, non vi riuscirà, non avendole ancora apprese a sufficienza. L'uomo, infine, in cui sovrabbonda l'umore tiepido, vale a dire la terra, possiede un ingegno duro e chiuso all'apprendimento delle arti; ma se anche ne apprendesse un poco, seppure con difficoltà, a causa della durezza del suo ingegno non potrebbe ritenerle. [106]

Qualunque sia la tipologia di complessione³⁹ degli umori alla nascita ovvero la proporzione tra flegmi e muchi, l'uomo resta in salute solo se viene conservato l'equilibrio: vi è un'azione reciproca riequilibrante di ciascun umore sull'altro.⁴⁰ Nel momento in cui uno degli umori «abbandona il suo corso», [107] l'uomo può contrarre la malattia. Sono i muchi ovvero i flegmi presenti in quantità inferiore (quindi il terzo e il quarto) che possono, se sollecitati da cause interne o esterne all'uomo, alterarsi e provocare il disequilibrio generale dei flegmi. Il disequilibrio può modificare il carattere dell'individuo e prima ancora i suoi processi mentali che precedono ogni comportamento. Un pensiero generato da alterazioni umorali è per Ildegarda, un pensiero che ammala, al punto da affermare nel *Liber divinorum operum* che i pensieri «entrano dal fegato» [108] (porta d'ingresso della malattia) e possono provocare disequilibri negli umori da eccesso di umidità o di secchezza (come descriverò in seguito).

Nel *Causae et Curae* sono descritte ventiquattro diverse fisiologie: sei per ogni flegma prevalente (secco, umido, tiepido e schiumoso). Alla prevalenza del *flegma secco* corrispondono le fisiologie o costituzioni degli iracondi, frenetici, stolti, paralitici, folli e disperati; alla prevalenza del *flegma umido* corrispondono lo stato di salute, i contratti, i buoni, gli affetti da cancro, da gotta, da instabilità emotiva; alla prevalenza del *flegma tiepido* i timorosi, i muti, gli iracondi, gli epilettici, gli inclementi, i frenetici; alla prevalenza del *flegma schiumoso*, corrispondono infine, i benevoli, gli instabili, i suicidi, gli affetti da podagra, i pazzi, gli ossessi. Ogni fisiologia, cui corrisponde uno specifico equilibrio e disequilibrio umorale, viene descritta attraverso la specifica proporzione tra flegmi e muchi e in base all'alterazione del carattere della persona soggetta al disequilibrio: questo aspetto lascerebbe intuire che il centro di controllo del processo patogenetico risieda nelle aree cerebrali. L'instabilità emotiva e la frenesia sono riprese in due diversi gruppi: ognuno dei due disturbi pur di fronte a una diagnosi identica, di fatto può esistere in corrispondenza a due diverse proporzioni umorali ovvero a due diverse fisiologie che necessiteranno di modalità diverse di approccio alla cura per ristabilire l'equilibrio tra flegmi e muchi. La frenesia, ad esempio, può essere generata o da un'alterazione dell'umore schiumoso e tiepido o da quello secco: la

³⁹ cfr. cit. nota 31.

⁴⁰ L'azione di reciproco riequilibrio degli umori potrebbe anticipare la moderna visione sistemica e autoequilibrante dei sistemi biologici.

seconda tipologia di frenetici, secondo la descrizione ildegardiana che conferisce al fuoco e quindi al secco, un significato spirituale, sono i più gravi, poiché perdono completamente il contatto con il proprio sé.⁴¹

Lo stato di salute, invece, corrisponde alla prevalenza del flegma umido:

Se l'umido prevale sul secco e il secco sulla schiuma e sull'umore tiepido, i quali costituiscono il livido muco che segue i primi due, l'uomo sarà per natura avveduto e stabile e costante, e avrà un corpo sano e vivrà a lungo.[109]

Flegma umido e flegma secco corrispondono ai due elementi spirituali: il fuoco e l'aria. Conferendo ad essi il ruolo di flegmi e quindi di umori prevalenti nel definire la costituzione più in grado di conservare lo stato di salute, Ildegarda ci trasmette un messaggio importante: la dimensione spirituale e quindi la nostra capacità di percorrere un cammino autentico di salvezza, ci permette di vivere in salute. L'assenza di malattia risiede nella capacità di seguire il proprio percorso di vita che si esprime nell'ascolto della propria anima, ignea ariosa e umida. Considerando che l'aria, quindi il respiro e il flegma umido corrispondente, sono la via del «nervo e della razionalità»[110], Ildegarda sottolinea in modo inequivocabile come la natura del pensiero possa contribuire in modo determinante allo stato di salute e per contro, il suo squilibrio, possa generare malattia. Se la prevalenza dell'umore umido è fondamentale per costruire una sana costituzione, i timorosi al contrario, in cui prevale l'umore tiepido (freddo e secco), sono la complessione più debole e più facilmente soggetta a contrarre la malattia. Si tratta di individui rigidi, sottoposti a «grandi tribolazioni» [111] e «provano ira e tristezza e talvolta gioia, senza sentire appieno nessuno di questi sentimenti, essendo timorosi in ciascuno [...] alcuni di questi uomini vivono a lungo, ma la maggior parte muore presto». [111]

Cercando di leggere gli umori con il significato ad essi attribuito da Ildegarda, la prevalenza di un flegma secco e freddo significa una carne non adeguatamente umidificata, carente di viridità, non rafforzata correttamente dal calore del sangue. Questo spiegherebbe la debolezza dei timorosi nel contrarre più facilmente la malattia.

Ildegarda, ricorrendo al linguaggio simbolico, fornisce una ulteriore descrizione delle proprietà dei flegmi consolidando il principio della stretta interdipendenza tra responsabilità dell'uomo nelle proprie scelte di vita e la capacità di conservare lo stato di salute. Fin dalla nascita «nell'uomo sono la volontà, la considerazione, la potestà e il consenso» [112] ed è con questi che agisce e compie il suo percorso. Tali qualità sono connesse con gli elementi che muovono gli umori nel corpo:

Il fuoco, vale a dire il secco, accende oltre misura la volontà; l'aria, ovvero l'umido, muove oltre misura la riflessione; l'acqua, vale a dire la schiuma, fa fluttuare oltre

⁴¹ Nella lettura di questo esempio Ildegarda suggerirebbe di valutare la differenza individuale nello sviluppo della malattia, ponendo le basi del concetto moderno di "personalizzazione della cura". Non basta una diagnosi per definire il percorso di cura ma occorre comprenderne le cause che l'hanno sviluppata e che sono strettamente individuali legate sia alla diversa fisiologia che al diverso vissuto emotivo.

misura la potestà e infine la terra, ovvero l'umore tiepido, fa ribollire oltre misura il consenso. [113]

È evidente, quindi, che la prevalenza di uno specifico umore, ovvero di flegma, con le sue qualità, definisce (come già detto) un temperamento e il grado di predisposizione alla malattia, ma è anche in grado di influire, modificandole, sulla sensibilità e le altre facoltà dell'anima, attinenti alla sfera del sé.⁴² Sia la dimensione fisiologica che quella più emozionale e intellettuale concorrono, insieme, a rendere l'uomo più o meno sano. L'attitudine alla riflessione che caratterizza l'umore umido è dunque quella che dovrebbe guidare ogni scelta dell'uomo, sostenuta a sua volta, dalla volontà, dalla capacità e dalla determinazione.⁴³

Le visioni dell'Uovo e soprattutto della Ruota con i simboli associati (primo fra tutti l'immagine dei venti), rappresentano anche il legame naturale di interdipendenza tra uomo e ambiente, tra gli eventi cosmici, ambientali e quelli relativi all'organismo umano. Questo legame è espresso attraverso la funzione dei flegmi e in particolare dei muchi. La costituzione, infatti, (definita dalla complessione degli umori fin dalla nascita), risentirà anche del clima in cui si nasce, della stagione e certamente della posizione degli astri, prima fra tutti la Luna⁴⁴[114] che per Ildegarda, regola ogni fenomeno umano e naturale. Senza voler entrare nel merito della descrizione dei lunari ildegardiani⁴⁵, che non sono oggetto dell'argomento di questa tesi, ritengo tuttavia importante conoscerne la rilevanza nel pensiero della Santa poiché analizza la ritmicità con cui la Luna nel suo crescere e diminuire, influenzi i ritmi umani a partire dal ciclo sonno-veglia, fondamentale per lo stato di salute. Il movimento di tutto il creato è certamente un movimento regolare in cui ogni creatura, stella, pianeta e quindi gli elementi che le compongono, partecipa rispettando l'equilibrio tra la parte e il tutto: una visione, quella ildegardiana, che evidenzia la relazione complessa e dinamica tra il genere umano e l'ambiente ed è da questa che occorre partire per comprendere anche il processo patogenetico. La stretta interdipendenza tra organismo e ambiente è espressa in modo originale dalla funzione dei muchi.

Nelle diverse fisiologie se i flegmi, ovvero gli umori prevalenti, definiscono il temperamento dell'individuo e come tali non cambiano la loro posizione (espressa

⁴² Il significato della *complexio* in relazione alla vita sensibile dell'uomo e alle proprietà dell'anima verrà approfondita nel paragrafo 2.2.4.

⁴³ Il silenzio che favorisce l'autoascolto e quindi la riflessione è descritto nel cap. VI de *La Regola di San Benedetto* e viene elogiato anche da Ildegarda che lo ritiene indispensabile prima di ogni pensiero o parola.

⁴⁴ Della Luna così scrive Ildegarda: «E poiché la luna ha in sé tale mutevolezza, anche l'umidificazione dell'uomo è caratterizzata da alternanza e mutevolezza nel dolore e nella fatica, nell'assennatezza e nella prosperità. E non si deve osservare l'umidificazione dell'uomo in base al sole, che si trova in una sola condizione e non cresce e non cala, né in base alle stelle, regolate non di per se stesse, ma dalla luna, né a seconda delle stagioni, poiché queste a loro volta dipendono dalla luna, né secondo le condizioni dell'aria, vale a dire le piogge o le siccità dell'inverno o dell'estate, regolate pure queste dalla luna. Tutto invero è regolato dalla luna, che è madre di ogni tempo; e così come i figli vengono considerati in relazione alla madre, ogni tempo è determinato dalla luna».

⁴⁵ Vedi nota 19.

in termini di quantità e proporzione) durante la vita, i muchi possono, invece, «eccedere indebitamente rispetto alla propria natura»[111] e, se ciò avviene, turbano gli umori prevalenti, flegmi, in modo tale che nessuno è in grado di adempiere bene al proprio compito. I muchi, umori equilibranti, possono alterarsi per un cattivo stile di vita, per una cattiva alimentazione⁴⁶[115], per l'azione di quelli che Ildegarda chiama vermi⁴⁷[116, 117] e, soprattutto, per la scelta di una strada di vizi piuttosto che di virtù. Perseguire il vizio è al contempo, un danno per la salute fisica e psichica: l'alterazione umorale è riflesso di una vita emotiva destabilizzante sia che si espliciti come eccesso di gioia che come eccesso di tristezza/rabbia. I muchi, alterati, sono in grado di provocare «pericolosi scontri»[118] con i flegmi e di provocarne lo squilibrio e la modifica. Sembrerebbe dunque che per azione dei muchi e della loro sostanziale perturbazione, si possa modificare il carattere dell'individuo e quindi il suo rapporto con l'ambiente, contribuendo ad alimentare quella dinamica circolare tra macrocosmo e microcosmo, evidente nei simboli ildegardiani.⁴⁸[119]

2.2.3 I temperamenti e la differenza di genere

Attraverso l'azione dei muchi e il loro "sollevarsi" Ildegarda introduce un altro concetto, quello di "umori dei flegmi", come a evocare una sorta di fluido fisiologico o fisiopatologico che si produce nei flegmi in funzione delle scelte di vita, dello stile di vita e della relazione con l'ambiente.

⁴⁶ Così, ad esempio, Ildegarda descrive il mal di testa «Ora, il cibo che ha in sé un succo madido, è come il succo delle erbe degli orti o il succo dei frutti e, se lo si mangia spesso senza un cibo asciutto come il pane, provoca nell'uomo il mal di testa che, comunque, si placherà presto, perché è stato originato da un succo debole». Il male alla milza è descritto così: «Quando lo stomaco è ingombro di diverse vivande nocive e la vescica è danneggiata da diverse bevande nocive, gli umori cattivi finiscono nelle viscere e inviano, quindi, il fumo cattivo alla milza».

⁴⁷ Nella descrizione dell'origine del cancro Ildegarda scrive: «Se, invece, il secco o l'umore tiepido non seguono il loro naturale andamento, ma diventano il livido muco del flegma umido e della schiuma, producono nell'uomo una roboante eruzione e un singulto; e gli causano il cancro e lasciano che i vermi si nutrano di lui; allora, le carni del corpo di quell'uomo si gonfieranno in ulcere informi, e nel gonfiarsi del tumore, un braccio o un piede saranno più grandi dell'altro. Tutto questo durerà finché gli umori non cesseranno di produrre un simile scempio, perciò l'uomo non potrà vivere a lungo». [116]. L'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) ha inserito nella lista degli agenti biologici sicuramente cancerogeni per gli esseri umani undici microorganismi: sette virus, tre parassiti (vermi) e un batterio. Vedi www.airc.it. Parlando della schiuma che si viene a creare dagli umori cattivi, Ildegarda dice: «Ma se quella schiuma attraversa lo stomaco, vi produce moltissimi vermi e nella carne fa crescere terribili e piccoli pidocchi. E nella parte del corpo dove si trova il livido muco, dalla schiuma suddetta crescono minuscoli vermicelli, chiamati tarli, come quelli che nascono talvolta nell'acqua che è ferma in un luogo e non scorre. E se quei vermicelli rimanessero nell'uomo e non ne uscissero, lo danneggerebbero molto». [117]

⁴⁸ In questa funzione dei muchi si potrebbe trovare un'anticipazione delle modifiche epigenetiche. L'epigenetica è una branca della genetica che si occupa dei cambiamenti fenotipici ereditabili da una cellula o un organismo, in cui non si osserva una variazione del genotipo. Le modifiche fenotipiche sono legate agli stimoli ambientali e possono essere trasmesse a generazioni successive o essere reversibili. È stata definita da Arthur Riggs e colleghi come «lo studio dei cambiamenti mitotici e meiotici ereditabili che non possono essere spiegati tramite modifiche della sequenza di DNA», vedi [119]. Approfondirò nel corso della tesi l'analisi relativamente alle anticipazioni e corrispondenze della visione ildegardiana rispetto alla scienza moderna.

Ildegarda opera così un'ulteriore classificazione, suddividendo le costituzioni in quattro diversi temperamenti per molti aspetti simile alla tradizionale distinzione ippocratica tra biliosi, melanconici, sanguigni e flemmatici ma in realtà, anche in questo caso, la badessa ne prende le distanze donandoci un'interpretazione del tutto originale. In base alle diverse proporzioni tra flegmi e muchi, Ildegarda raggruppa le ventiquattro diverse fisiologie in quattro categorie di individui, ponendo al centro il carattere e soprattutto lo stile di vita inteso come propensione a una dieta sana ed equilibrata o, al contrario, smodata. Gli individui potranno dunque essere "continenti, incontinenti, melanconici e flemmatici". In ognuna di queste costituzioni si potranno sviluppare flegmi "nocivi, densi, malsani" ovvero umori che dovremmo identificare con fluidi fisiologici derivati dai flegmi per effetto del sollevamento dei muchi. Nei passi che seguono è evidente come Ildegarda associ termini quali umori, umori dei flegmi, flegmi, con significati diversi.

Continenti

Ingordi e smodati nel mangiare ed in loro si coagula un flegma pericoloso e velenoso, denso e secco, che non è umido, ma amaro, e che sviluppa negli uomini carni grosse e nere e inferme [...]. E l'amarezza del loro flegma crea vicino al fegato e al polmone un vapore, simile all'umore malinconico, perciò sono collerici e violenti. [120]

I continenti sono dunque forti e audaci, ma a causa dell'eccesso di fuoco possono incorrere in malattie acute che ne provocano velocemente la morte. In genere vivono a lungo. In questo tipo di individui possiamo ritrovare una corrispondenza con il temperamento bilioso.

Incontinenti

Al contrario dei continenti, sono dominati dall'eccesso di flegma umido:

hanno una natura esuberante e incontinente, riescono a stento a trattenersi e si ammalano con una certa facilità. Questi hanno il flegma umido in eccesso, perché in loro sgorga un umore malsano e il flegma nocivo si coagula, emettendo un cattivo vapore nel petto e nel cervello. [121]

L'eccesso di umidità, inoltre, debilita il cuore, la milza, danneggia lo stomaco e annebbia il pensiero.

Flegmatici

Sembrano descritti come la costituzione più soggetta a intossicazioni apparendo come i più propensi agli eccessi sia nell'assunzione di cibo che nel coinvolgimento emotivo:

quando in questi uomini si levano i diversi umori dei flegmi, agitati dalla smodatezza nel mangiare e nel bere o dalla vana letizia, dallo sdegno o dall'ira,

oppure dalla smodata libidine, [...] emettono una sorta di gocce infuocate che penetrano come frecce nella carne, nel sangue e nelle vene. [122]

Qui Ildegarda parla espressamente di umori derivanti dai flegmi e, quindi, più propriamente di umori quali fluidi fisiologici, sottolineando quel duplice significato distinto e sovrapposto che risiede nel termine umore. Nei flemmatici è come se il grado di intossicazione raggiungesse tutti gli umori e si trasformasse in una schiuma che percorre tutto il corpo.

Melanconici

Vedono la formazione di un flegma tiepido, simile al livido muco della malinconia che li rende timorosi e tristi e confusi nei pensieri. Sono la costituzione più debole: tra le ventiquattro fisiologie prima descritte, infatti, i suicidi si trovano tra coloro che sono soggetti a un'alterazione dell'umore tiepido (muco) e un suo eccesso.

In un passo successivo del *Causae et Curae* finalmente Ildegarda sembra riprendere fedelmente la tradizionale distinzione tra flemmatici, melanconici, sanguigni e biliosi: in verità proprio in queste pagine credo sia riassunta la massima autenticità della sua teoria umorale. Ildegarda in questo passo del testo descrive i temperamenti suddetti in base al genere e al comportamento sessuale, distinguendosi in modo originale dagli altri autori contemporanei [54]. È proprio la differenza di genere che rende la teoria umorale di Ildegarda del tutto unica. A tal proposito scrive Peter Dronke: «Ciò che è particolarmente nuovo e sorprendente nella sua teoria umorale è che interpreta i quattro umori fundamentalmente in termini di comportamento sessuale e che fornisce un resoconto dettagliato separato dei quattro temperamenti delle donne e di quelli degli uomini. Tali aspetti fisiologici predittivi delle donne non sono stati precedentemente attestati»⁴⁹ [14, 123].

I quattro temperamenti, dunque, diventano di fatto otto e per ognuno Ildegarda descrive dettagliatamente il comportamento sessuale.⁵⁰

Se gli *uomini biliosi* nutrono grande trasporto per le donne al punto da non poter evitare che il loro sangue arda con furore tanto che «sono come saette e se conseguono l'unione con la donna, sono lieti e sani, ma se l'ottengono solo raramente, allora smagriscono e ambulano come moribondi» [124], le *donne biliose* sono avvedute e benevole, sono fertili e hanno necessità di serbare la fedeltà muliebre. Così mentre gli *uomini melanconici* sono aspri, avari e insensati, eccessivi nella passione e senza misura con le donne, come asini, le *donne melanconiche* sono leggere e incostanti, tormentate da fastidiosi malanni e di natura mutevole, non amano gli uomini, sono poco fertili.

⁴⁹ Flanagan S (1996) fa riferimento all'opera di Dronke P (1984).

⁵⁰ La differenza di genere, così distintiva nella teoria umorale ildegardiana, sarà al centro di un accurato approfondimento nella seconda parte di questo lavoro di ricerca.

Nella descrizione degli otto temperamenti Ildegarda opera una sapiente integrazione tra la nozione di flegmi e muchi e quella di fluidi fisiologici: integra la natura del legame tra uomo e creato definito alla nascita ed espresso attraverso la costituzione e fisiologia (proporzione tra flegmi e muchi) con il carattere che ne deriva e che lega la salute alle scelte e alla responsabilità dell'uomo sia in termini di stile che di percorso di vita (lo stile di vita impatta ad esempio, sull'alimentazione e sul livello di intossicazione di quelli che Ildegarda chiama umori dei flegmi ovvero fluidi fisiologici).⁵¹ L'uomo può nascere più o meno forte, fertile, intelligente, talentuoso ma la capacità di preservare l'equilibrio tra flegmi e muchi e quindi lo stato di salute, dipende dalla sua capacità di percorrere una strada di vizi o di virtù. La sintesi di questo equilibrio si rileva nel fluido /umore liquido per definizione: il sangue. Nel sangue vengono impressi come in una lavagna, tutti i nostri vissuti, risultato della relazione con l'ambiente nell'accezione più ampia del termine, ovvero fisica, culturale, sociale e spirituale. E ancora una volta la teoria umorale ildegardiana ci fornisce un quadro unico: per ogni temperamento la badessa di Bingen ci descrive la tipologia di sangue in termini di colore, sapore, temperatura. L'uomo *bilioso* ha un sangue ardente e di colore acceso con vene robuste e forti segno di un apparato cardiovascolare e muscolo-scheletrico sano, ha un colorito del volto rubicondo, mentre le *donne biliose* hanno un sangue denso, sono pallide, hanno carni morbide e vene di scarsa grandezza. L'uomo *flemmatico* ha vene larghe e molli in cui scorre sangue poco abbondante e piuttosto spumoso, ha carni molli come quelle delle donne, una pelle spenta, vene fredde ed è poco virile; la donna flemmatica invece ha vene grosse e il suo sangue è piuttosto sano e bianco e anch'esso spumoso⁵², è operosa e pratica e ha un'indole piuttosto virile, è fertile. Il sangue è, infatti, per Ildegarda lo specchio di ciò che l'uomo è sia costituzionalmente che nelle scelte di vita:

il sangue, invero, aumenta in virtù del succo dei cibi e l'umore del sangue in virtù delle bevande ⁵³; né il sangue potrebbe esistere senza l'umore, così come non si potrebbe avere nell'uomo il cibo senza le bevande, perché, se il sangue non avesse umore, sarebbe duro e mentre scorre non avrebbe le onde; parimenti se l'uomo mangiasse soltanto e non bevresse, si seccerebbe tutto e non potrebbe vivere. Quindi chi mangia cibi cattivi e in eccesso, alimenta un sangue cattivo, mentre chi assume bevande cattive e in eccesso, accresce l'umore cattivo, perché i succhi cattivi del cibo e delle bevande si uniscono al sangue e all'umore.⁵⁴ [125]

⁵¹ In questa originale sintesi di flegmi, muchi e fluidi fisiologici e con la distinzione del temperamento in base al sesso, Ildegarda anticipa i principi della medicina sesso-genere specifica che valuta sia i fattori genetici che quelli ambientali quali determinanti di malattia.

⁵² La schiuma potrebbe richiamare l'aumento di quelli che oggi vengono definiti steroidi e di cui il cortisolo, l'ormone dello stress, è un esempio. Il cortisolo aumenta nel sangue ogni volta che l'organismo deve rispondere a sollecitazioni esterne e interne. Quando aumenta troppo e in modo permanente, può andare a compromettere altri sistemi dell'organismo come quello metabolico e immunitario.

⁵³ Ancora una volta una chiara distinzione e sovrapposizione tra concetto di umore e concetto di fluido fisiologico: le due "manifestazioni" di umore sono strettamente interconnesse.

⁵⁴ In questo passo Ildegarda sottolinea la differenza tra umore (sangue) inteso come "elemento incarnato" e umore come fluido.

Usando un linguaggio allegorico, i due colori che disegnano la lavagna del sangue dove sono scritti tutti i nostri vissuti emotivi, la nostra costituzione e il nostro sesso, si possono identificare con i due umori della “malinconia” e della “bile”. L’intossicazione della “componente umorale” di flegmi e muchi, ovvero di quelli che per maggior chiarezza ho definito fluidi fisiologici, si misura dall’equilibrio tra questi due umori che, come vedremo nel successivo paragrafo, sono coinvolti nel processo di insorgenza della malattia. Nel sangue, dunque, cresce la malinconia, l’umore livido e denso che ha preso forma nei figli di Adamo dopo il peccato originale.

La malinconia è nera e amara ed esala ogni tipo di malanno; talora causa infermità al cervello o al cuore e fa ribollire le vene, per così dire, infondendo tristezza e inducendo a disperare di ogni consolazione, si che non sia più possibile gioire né della vita eterna, né della consolazione nella vita terrena.⁵⁵ [122]

Quando si leva la malinconia si diffonde come un fumo che contrae le vene e il sangue e la carne: vi sono uomini in cui «la malinconia si risveglia assai spesso rendendo il sangue scuro e asciugandone l’acqua tanto da esserne oppressi sia nel sonno che nella veglia» [122]. Opposta alla malinconia è la bile che in genere si solleva prima della malinconia: la bile fa insorgere l’ira e questa se non domata, (per volere dell’uomo, unico responsabile), può incitare la malinconia. L’uomo in cui la bile è più forte della malinconia doma facilmente l’ira, quello in cui la malinconia è più forte dell’ira si adira facilmente. Nella bile collegata alla funzione epatica è da leggere il ruolo fondamentale del fegato come «porta da cui entra la malattia».[126] Bile e melanconia sono i due principali umori del sangue e attraverso di esso possono raggiungere tutto il corpo: l’equilibrio tra bile e malinconia definirebbe il confine tra uno stato di corretto adattamento agli stimoli ambientali e quindi di resilienza e una condizione di disequilibrio e di incapacità di adattamento.⁵⁶ [127] La complessità e originalità della teoria umorale ildegardiana pur attraverso un testo apparentemente confuso (per l’utilizzo di termini diversi con significati diversi), emerge alla fine in tutta la sua coerenza per aver saputo conciliare proprio

⁵⁵ È esplicito nella descrizione della malinconia l’intima connessione tra fisiologia (malanno), sentimento e pensiero (danno al cervello e al cuore).

⁵⁶ L’equilibrio tra bile e malinconia e l’effetto sullo squilibrio umorale, si evince in modo particolare da questo passo: «l’uomo in cui la bile ha forze maggiori della malinconia, doma facilmente l’ira; quello, invece, in cui la malinconia ha maggiori forze della bile, è iracondo e si adira spesso. E così come dal buon vino si ottiene un aceto forte e aspro, anche la bile cresce da buone e dolci vivande e con quelle cattive diminuisce. La malinconia, invece, con i cibi buoni e dolci diminuisce, mentre cresce da quelli cattivi e amari e immondi e fatti dal male, nonché dagli umori di diverse infermità. Chi arrossisce facilmente quando si adira, ha il sangue che ferve per la bile e raggiunge il volto, e questi si muove all’ira d’improvviso e con violenza, ma l’ira è da questi ben presto compresa, come un grande fervore che presto si placa, e quest’uomo non viene danneggiato granché dall’ira, né si asciuga nel corpo. E, spesso, passa oltre senza dare sfogo all’ira. Ma chi impallidisce, quando è mosso dall’ira, è fatto in modo tale che in lui viene eccitata la malinconia, che però non muove il suo sangue, ma turba lentamente i suoi umori, sì da esserne raffreddato, al punto che le sue forze vengono annientate e indebolite, ed egli impallidisce in volto, celando l’ira. E, tuttavia, sorge in lui la cattiva volontà di un’aspra vendetta, che perdura, e non gli vale, quindi, trattenersi dal dare sfogo alla sua ira».

attraverso una nuova terminologia e un'autentica modalità di classificazione di genere, la visione cosmologica, antropologica, teologica e medica con la dimensione esistenziale.

2.2.4 La commistione degli umori tra forma e materia, fra corpo e anima

Al fine di valutare l'originalità di Ildegarda soprattutto in relazione al significato escatologico e spirituale della teoria umorale rispetto ad altri autori, desidero fare un breve cenno al concetto di *complexio*⁵⁷ [128] che certamente non è sconosciuto nel *Causae et Curae*, in cui troviamo diversi utilizzi, apparentemente nel senso attribuitogli da Costantino, in particolare nel *Pantegni*: «Omne corpus [...] ex quattuor elementorum ad se invicem conficitur commixtione [...]. Eorum commixtio in unoquoque corpore vocatur complexio». Il termine *complexio*, tuttavia, si affermerà soprattutto nel XIII secolo per designare il temperamento o la complessione in generale; i primi traduttori dei testi arabi, e lo stesso Costantino nel *De Coitu* utilizzavano piuttosto il termine *commixtio* di cui troviamo un solo richiamo nel *Causae et Curae* nell'espressione di «commixtio maris et femine». Dunque, la nozione di *complexio*, anche se non dichiaratamente, soggiace a diverse pagine del *Causae et Curae*. [54] Considerando quanto finora appreso sulla teoria umorale in Ildegarda con la stretta connessione tra natura degli elementi cosmici e umori dell'uomo e l'interdipendenza tra eventi cosmici e salute umana attraverso la simbolica immagine dei venti, cercherò di dare un'interpretazione di *complexio* in Ildegarda, utile per comprendere alcuni temi che affronteremo nel prosieguo del lavoro di tesi.

La *complexio* non è l'anima ma, secondo quanto studiato da Joël Chandelier e Aurélien Robert [129], si trova nell'interfaccia tra la materia e la forma, tra ciò che è puramente corporale e ciò che appartiene all'anima: è in grado quindi di influenzare le operazioni dell'anima agendo non soltanto sulle funzioni vegetative e sensitive, ma anche sulle capacità conoscitive e l'agire morale, ovvero nel campo delle virtù. Ildegarda a tal proposito dice:

nel corpo dell'uomo l'anima risiede a seconda di come lo trova costituito dai suoi umori, come l'ape costruisce il favo di miele nel suo contenitore, ora trasparente, ora torbido. E quando l'anima sale verso l'alto col fuoco della razionalità, in modo tale che il corpo non è in grado di tollerare questa ascesa, allora scende di nuovo e lo conforta, perché la carne è fragile come la terra; e così l'anima e il corpo si contrastano

⁵⁷ Nel *Pantegni* nello specifico, il termine *commixtio* indica la mescolanza o commistione (*mixis*) degli elementi in un corpo elementare e *complexio* il risultato di questa stessa commistione, ovvero l'equilibrio dei diversi elementi (*krasis*). Importante anche il contributo di Mauro di Salerno con il commento all'*Isagoge* di Johannitius dove consolida questa distinzione precisando che la *complexio* è l'unione originaria delle qualità elementari in qualunque corpo naturale. Dalla traduzione latina del *Canone* di Avicenna per opera di Gerardo da Cremona, la *complexio* è la qualità complessiva o globale che risulta dall'interazione reciproca delle qualità proprie di ciascun elemento. Il *temperamentum*, infine, è l'equilibrio degli umori che corrispondono alle qualità elementari. Per approfondimenti si rimanda a Zuccolin G (2019).

in modi diversi, perché l'uomo compie opere luminose e oscure con l'anima e con la carne. [130]

Le passioni dipendono dalla *complexio* per quanto riguarda l'aspetto materiale (diremmo fisiologico) mentre dipendono dall'anima per il loro aspetto formale che è quello più importante poiché legato alla motivazione profonda che anima una passione (ad es.: "provo ira perché voglio possedere o voglio vendicarmi"). La predisposizione a nutrire una data passione è certamente influenzata dalla *complexio*. Ildegarda definisce la sensibilità come proprietà dell'anima, ma essa si può esprimere attraverso i sensi che strutturalmente appartengono al corpo e sono attivati dall'anima. L'aver una propensione verso una specifica sensibilità è da imputare alla proporzione tra gli elementi e le loro qualità, il che si riflette nell'equilibrio tra le qualità degli umori dell'uomo che di quegli stessi elementi sono costituiti.

Il movimento dell'anima razionale e l'attività del corpo con i suoi cinque sensi, cioè l'uomo intero, hanno la stessa misura, poiché l'anima non muove il corpo più di quanto il corpo possa operare, né il corpo opera più di quanto sia mosso dall'anima; né i sensi dell'uomo, per quanto diversi, sono tra loro separati, ma anzi si controllano reciprocamente con molta forza e rivelano all'uomo intero ogni bene, tanto nelle realtà superiori che in quelle inferiori. [131]

L'uomo, essendo l'eletta tra le creature, deve possedere (come affermerà anche Tommaso d'Aquino), la migliore delle complessioni possibili ovvero la più equilibrata, proprio perché ospita l'anima razionale. La *complexio* qualitativamente migliore è quella che ha un giusto equilibrio tra acqua e fuoco, tra calore e umidità ovvero quella in cui prevale il flegma umido dove il giusto grado di morbidezza o meglio di umidità si sposa con il calore. Ildegarda direbbe che il respiro, via del pensiero, del nervo e della razionalità, sono sostenute dall'umidità dell'aria che proprio per sua natura, distribuisce l'acqua in forma di rugiada ovvero in modo equilibrato e utile al fiorire della *viriditas*. Aristotele considera che la complessione più nobile è quella più umida e in particolare dice che la donna ha una complessione più "molle", precludendo a una ipotetica differenza di genere, più specificamente e chiaramente evidenziata da Ildegarda.

Un altro aspetto importante della *complexio* è la variabilità che Ildegarda sottolinea in modo particolare attraverso l'introduzione del concetto di proporzione e delle "due categorie di umori": *flegma* e *muco*. Data la prevalenza di un flegma che definisce la costituzione con cui un individuo nasce, le proporzioni relative tra gli umori e la variabilità di relazioni reciproche tra flegmi e muchi, determinano numerose combinazioni all'interno della costituzione stessa. La complessione, dunque, è strettamente individuale: da qui si comprende meglio la funzione di interfaccia che rende la complessione paragonabile alla "natura individuale" dove si sintetizza la relazione tra la forma invariabile dell'anima e la variabilità degli "accidenti individuali". [132] Vi è dunque una *latitudo* in cui si esprimono i diversi

gradi di una complessione. L'equilibrio umorale, dunque, può modificare le passioni umane e queste possono influire sull'inclinazione dell'anima che, tuttavia, non verrà mai alterata o modificata in quanto forma sostanziale. «L'anima razionale essendo vita infinita senza mutamento, non riceve incremento dallo sviluppo del corpo, né detrimento dal suo venir meno; perché essa è respiro di Dio onnipotente, che ha mirabilmente creato attraverso il suo verbo tutte le creature, ordinate nella sua prescienza». [133] L'intelletto, la sensibilità, la volontà che Ildegarda ascrive all'anima non subiscono alterazioni in senso assoluto, ma possono venire influenzati soprattutto in coloro che non sono abituati a coltivare la propria attività razionale astraendosi il più possibile dagli aspetti sensibili [132]. Se, ad esempio, San Tommaso dirà che la nobiltà dell'anima consegue dalla bontà della complessione corporea e per Aristotele coloro che possiedono un tatto migliore possiedono anche un'anima più nobile e un intelletto più perspicace,[133] per Ildegarda l'influenza del corpo sul volo dell'anima si esprime attraverso la capacità che l'uomo ha di perseguire la virtù o il vizio. Tale capacità è influenzata dalla complessione e quindi dalla forza o meglio dall'attitudine individuale a seguire la *discretio*. La giusta misura è l'unica in grado di allentare il contrasto tra anima e corpo favorendo l'affermazione dell'intelletto e della volontà, perseguendo il desiderio e l'inclinazione dell'anima.

La complessione non agisce direttamente sull'intelletto che, quale proprietà dell'anima, non è modificabile ma agisce sui sensi i quali possono attraverso le passioni, agire, influenzandole e sulle capacità intellettuali. Le virtù sono indispensabili per fortificarsi di fronte a queste influenze e, unitamente alla qualità della complessione, possono permettere all'anima di muoversi con più agilità. L'atto volitivo presuppone immagini sensitive che dipendono dalla complessione: un individuo può essere più o meno in grado di mettere in atto il volere dell'anima a seconda della natura delle sue percezioni, del suo temperamento che può predisporlo verso un particolare tipo di sensibilità, emozione e passione. In conclusione, sia l'inizio del processo conoscitivo che quello di vivere secondo virtù si radicano nella complessione corporea: l'anima, tuttavia ha il potere di astrarre contenuti conoscitivi dalle immagini sensibili così come quello di «richiamare il corpo attratto dall'eccesso dei vizi»⁵⁸[134]. L'anima ha funzioni che non dipendono da nessun organo del corpo e può dunque percorrere il suo volo: la chiave è attraversare il buio dell'oblio determinato dalle passioni e dai vizi riconoscendolo come strumento fondamentale per l'ascesa dell'anima stessa. In questo comprendiamo la frase di Ildegarda:

L'anima ha infatti quattro ali, cioè senso, scienza, volontà e intelletto. Con l'ala del senso avverte le sue ferite e rifiuta quello che la carne ama, perché è soffio sempre in

⁵⁸ A tal proposito scrive Ildegarda: «Essa (l'anima) non può mai agire pienamente secondo il desiderio della sua natura, racchiusa com'è nel vaso d'argilla del suo corpo, dal momento che la carne cerca l'esilio e l'anima la vita; però affligge il corpo, dai cui peccati è spesso afflitta, mettendogli dinanzi lo spettacolo doloroso dei peccati ripugnanti e maleodoranti, e glieli fa riconoscere in tutta la loro tristezza».

movimento; con l'ala della scienza il corpo prova il desiderio di agire, perché si rende conto di vivere per mezzo dell'anima; con l'ala della volontà l'anima desidera agire insieme al corpo, perché vede che esso è stato fatto; con l'ala dell'intelletto riconosce i frutti di ogni opera, utili e inutili, perché essa è vita senza fine.[135]

La complessione, che in Ildegarda corrisponde alla proporzione tra flegmi e muchi, definendo uno specifico carattere o temperamento, è in grado di influenzare la natura della nostra relazione con l'ambiente e, pur non potendo agire sull'anima quale natura sostanziale, agisce sulla nostra sensibilità che è una proprietà dell'anima e sul nostro sentire. Le emozioni sentite sono quelle che si fissano nei nostri circuiti cerebrali e che «danno origine a buoni o cattivi pensieri»[136]. I pensieri definiscono infine il nostro comportamento e, in un processo circolare come quello definito dalla Ruota della mirabile visione, ci riportano di nuovo alla nostra relazione con l'ambiente che può essere una relazione di nutrimento o di contrasto. Nutrirsi della relazione significa conoscersi per ascendere, significa vivere per intraprendere un cammino di salute che è salvezza, ascesa, conoscenza, consapevolezza; il contrasto non nutre ma crea una scissione del dialogo tra anima e corpo dove l'intossicazione degli umori penetra nella carne e nel sangue originando la malattia. Da qui partirò nella successiva sessione dove affronterò l'origine della malattia in Ildegarda di Bingen.

2.2.5 La malattia secondo Ildegarda: un modello di complessità

L'interazione tra microcosmo e macrocosmo, ovvero tra uomo e ambiente, intesi nella dimensione fisica, psicologica, spirituale, cosmica, avviene secondo livelli differenti e interdipendenti come descritto nelle sezioni precedenti attraverso l'immagine dei venti e la teoria umorale. La dinamica che lega tutti i livelli è circolare e conferma una continuità tra i due sistemi complessi, organismo e ambiente. In questa interdipendenza dinamica la fisiologia umana è frutto di processi fisici, cosmici, spirituali e allo stesso tempo, influenza (attraverso il carattere individuale ad essa associato), la relazione con l'ambiente rendendola più o meno fluida, più o meno armonica. Lo stile di vita, le scelte individuali, i fattori sociali ma anche quelli climatici e ancor più cosmici sono in grado di agire sull'organismo ovvero di influenzare la qualità degli umori circolanti che potranno restare in equilibrio o alterarsi creando attrito nella relazione uomo-ambiente e quindi all'interno dell'organismo: l'attrito può manifestarsi come malattia. La Badessa descrive l'insorgere della malattia in *Causae et Curae* nel modo seguente:

Quando l'anima dell'uomo e della donna percepisce qualcosa di avverso a sé o al suo corpo, contrae il cuore e il fegato e le vene, e intorno al cuore si leva una sorta di nebbia che lo oscura, e così l'uomo si intristisce; e dopo la tristezza, monta l'ira. Infatti, quando l'anima vede o sente o pensa qualcosa da cui riceve tristezza, allora la nebbia di tristezza che occupava il cuore, genera un fumo caldo in tutti gli umori e intorno alla bile, e muove la bile, cosicché dall'amarrezza della bile si leva silenziosamente l'ira. E se l'uomo non dà spazio all'ira, ma la tollera in silenzio, la bile si arresta. Ma se l'ira non cessa, il fumo, estendendosi sino alla malinconia, la eccita, e quella emana

una nebbia nerissima, che passando alla bile ne ricava un fumo asprissimo, e così, quando quel fumo passa al cervello dell'uomo, entrambe prima lo fanno impazzire e poi calano verso il ventre e scuotono le vene e le interiora del ventre e quasi, riducono l'uomo alla demenza. E così l'uomo, come inconsapevole, dà spazio all'ira. L'uomo invero, si infuria per l'ira più che per qualsiasi altra infermità mentale. E spesso l'uomo dall'ira contrae gravi infermità perché, se nell'uomo gli umori contrari della bile e della malinconia vengono eccitati spesso, lo rendono piuttosto infermo, mentre se l'uomo non avesse l'amarrezza della bile e il nero colore della malinconia, sarebbe sempre sano. L'uomo dimenticherà e farà esplodere la rabbia e per questo cadrà in grandi malattie. Così, la bile e la bile nera possono far ammalare l'uomo.[137]

Partirò dall'analisi di questo passo del *Causae et Curae* per lo studio e l'interpretazione del processo di insorgenza della malattia secondo Ildegarda. Ildegarda afferma che è l'anima a riconoscere ciò che nuoce al corpo dell'uomo e attribuendo all'anima il ruolo di "sentinella" la badessa dà un senso più ampio e profondo ai fattori che potenzialmente possono danneggiare l'organismo.⁵⁹ Introduce, infatti, un aspetto più specificamente riferito ai sensi e quindi alle emozioni, ad essi legate, che qualificano il nostro rapporto con l'ambiente. I sensi, dice Ildegarda di Bingen, «sono i segni dell'onnipotenza di Dio, [...] con i quali l'uomo intende e sente che deve adorare con retta fede la trinità nell'unità, l'unità nella trinità in Dio»[138]: sono un mezzo con il quale l'anima si esprime attraverso il corpo, favorendo lo sviluppo dell'autocoscienza. Con l'attenzione all'anima e quindi al mondo delle emozioni e del sentire, Ildegarda pone una base del tutto autentica e individuale nel processo che dà origine alla malattia: quello che non appartiene all'uomo sia nella sua dimensione fisica che in quella spirituale⁶⁰ è riconosciuto dall'anima e non dal corpo o meglio è l'anima che dà il segnale di allerta al corpo che, a sua volta, reagirà, mettendo in campo reazioni che si manifestano con il cambiamento dei fluidi corporei, bile e malinconia. La relazione organismo-ambiente che si esprime attraverso il mondo delle emozioni è dunque centrale nel processo di insorgenza della malattia, secondo Ildegarda, e dalle emozioni, interiorizzate, si sviluppa un sentire altrettanto autentico fondamentale, come vedremo, nel processo di cura. Ildegarda di Bingen descrive, dunque, le emozioni interiorizzate come una nebbia che avvolge il cuore e che rappresenta il sentire. La tristezza che insorge nell'uomo a fronte di esperienze che l'anima riconosce come potenzialmente dannose poiché o mettono in pericolo il corpo o ci allontanano da noi stessi, muove la bile che trasforma la tristezza in amarrezza. La bile che, come descritto nella precedente sessione, è uno dei fluidi fisiologici del sangue, muovendosi dà spazio ad un'ira silenziosa. In un passo del *Causae et Curae* Ildegarda dice:

⁵⁹ Oggi la scienza definisce "non Self" tutto ciò che il sistema immunitario dell'uomo riconosce come estraneo e non utile o dannoso per l'organismo. Ildegarda come spiegherò nel testo che segue, amplia, in questo modo, il concetto di non-self.

⁶⁰ Con il termine spirituale mi riferisco agli eventi che conducono l'uomo lontano dalla direzione dello Spirito e quindi lontano dalla sua autodeterminazione.

Ora, alcuni uomini sono per loro natura iracundi. E quando la loro anima, affetta dal tedio, si trova in silenziosa quiete, in questi uomini si presenta talvolta, a causa della loro ira, un qualche difetto da cui il loro corpo viene gravato; allora, l'anima recupera le sue forze e si risollewa. Ma quando in certi uomini le anime, affette dal tedio, si trovano in silenziosa quiete, spesso accade che i corpi di quegli uomini siano gravati da qualche molestia, sicché le loro anime scosse recuperano le loro forze e tornano in sé. [139]

L'ira connessa alla bile è dunque uno strumento che può accendere la consapevolezza dell'uomo, la sua autoconoscenza. Con l'immagine della bile e del sentire ad essa associato, Ildegarda ci descrive un'importante fase dell'evoluzione della malattia, quella connessa con la responsabilità individuale. La bile è collegata al fegato che domina, per Ildegarda, la parte destra del corpo e controlla la volontà: all'uomo è rimessa la responsabilità di bloccare o permettere lo sviluppo del processo patogenetico.⁶¹

Prima che l'uomo trasgredisce con il peccato originale, «quello che adesso è la bile riluceva in lui come cristallo e aveva in sé il gusto delle opere buone e quello che adesso è la malinconia, allora rifulgeva nell'uomo come l'aurora e aveva in sé la scienza e la perfezione delle opere buone». [140] La bile, dunque, è connessa con il "gusto" dell'azione, con la messa in atto: il fegato cui è legata la produzione della bile è anche il magazzino degli zuccheri che vengono mobilizzati al momento in cui è necessario nutrire i muscoli per il movimento. La bile dunque è volontà e, allo stesso tempo, è attraverso l'ira sorda, ad essa associata, un'opportunità per l'uomo di ascoltare il suo sentire e di agire di conseguenza. In questo stadio l'uomo ha la possibilità di comprendere, se vuole, da dove viene la tristezza, che cosa lo allontana dal percepirsi in uno stato di salute e armonia: se ciò avviene l'ira è contenuta, non esplode e la bile torna a placarsi. C'è un altro passaggio importante nel testo di Ildegarda che andrebbe sottolineato: solo quando l'anima è nel tedio, impossibilitata a esprimersi, nell'uomo insorge l'ira e danni al suo corpo. Ildegarda ci dice che ciò che debilita il corpo e lo rende più soggetto a subire gli effetti di quelli che oggi chiamiamo agenti patogeni, è un disequilibrio interiore, è la non corrispondenza tra scelte di vita e desiderio dell'anima che, nel tedio, nell'incapacità di esprimersi, dominata dalla nebbia dei pensieri della mente razionale, rende l'uomo debole. Se l'uomo non è forte abbastanza per domare l'ira, se non riesce ad ascoltare il suo sentire, allora l'ira esplode mobilizzando la malinconia, l'umore livido e denso cui è legata l'origine della malattia. Dalla malinconia e dall'asprezza della bile non domata, si genera una nebbia che invade il cervello e che obnubila l'uomo condizionandone sia i comportamenti che l'omeostasi interna, danneggiando i visceri e, tra questi ultimi, Ildegarda specifica "le interiora del ventre" ovvero l'intestino. In questa fase il condizionamento dei pensieri è tale che

⁶¹ Per comprendere questa affermazione bisogna tener presente che per Ildegarda il processo di sviluppo della malattia, espresso dal disequilibrio umorale è sempre un processo che riguarda al contempo l'anima e il corpo ovvero il loro dialogo.

l'uomo può arrivare alla demenza.⁶² La nebbia che sale al cervello è un processo che, partendo dai sensi, dalla sensibilità dell'anima, attraverso il sentire del cuore, si fissa nel cervello e procede con il coinvolgimento del fegato, primo organo a essere fisiologicamente interessato nell'origine del processo patogenetico, fino a colpire i visceri e soprattutto l'intestino che, danneggiato, segna per Ildegarda, il passaggio definitivo alla malattia. I pensieri, infatti, generati a seguito dell'alterazione umorale possono provocare disfunzioni sistemiche che hanno "come porta di ingresso" il fegato.⁶³ [141]

La funzione di filtro del fegato, ben nota alla scienza moderna, lo rende un organo centrale nel processo di insorgenza della malattia. I pensieri modificati dalle alterazioni umorali «entrano nel fegato dell'uomo, in cui si valuta la sua scienza proveniente dal cervello e regolata dalle forze dell'anima e a cui va l'umidità del cervello in modo che sia ben nutrito e forte e sano; a significare che i pensieri dell'uomo si dirigono abbastanza spesso come verso il suo fegato, cioè verso la forza della giustizia, in cui il giusto opera in virtù della scienza; poiché le forze dell'anima insegnano la scienza del bene e del male, che nei credenti racchiude la vita ad opera della giustizia» [142].

Ancora una volta il significato fisiologico ed escatologico si sovrappongono. Fisiologicamente le tossine generate dal disequilibrio umorale arrivano al fegato attraverso il sangue; il filtro epatico, una volta esaurito non è più in grado di ripulire il sangue e provoca la redistribuzione delle tossine a livello sistemico. Da un punto di vista più simbolico ed escatologico, Ildegarda sottolinea di nuovo la dimensione spirituale di questo processo. Il fegato è nella destra del corpo che è «calda ed è veloce nel sollevarsi e nell'operare» [126]: l'azione avviene dopo che si è operata una riflessione⁶⁴ e si è valutata la conoscenza proveniente dal cervello e regolata dall'anima che ha sede nel cuore (che domina la parte sinistra). Al fegato arriva la scienza del cervello, modulata dalle forze dell'anima e dal fegato viene prodotta la bile con l'azione prima descritta. Si crea dunque un movimento circolare tra macrocosmo e microcosmo come rappresentato dal simbolo ildegardiano della Ruota. Un movimento che trova l'organo di mediazione nel cervello e propulsione nella vita sensibile e nella volontà umana. I sentimenti associati alle emozioni sono esperienza interiorizzata e i comportamenti generati a partire dall'esperienza, sono ciò che l'uomo restituisce al macrocosmo e che condiziona in una via di vizi o di virtù, le nostre successive esperienze. I pensieri che si formano gradualmente, sulla base dell'esperienza acquisita, «entrano nel fegato dell'uomo» [142] e conducono alla malattia o viceversa, possono sostenere il mantenimento di uno stato di salute

⁶² Vedi sezione precedente dove vengono descritte le ventiquattro fisiologie legate all'alterazione dei muchi e connesse con disturbi comportamentali.

⁶³ «Il fegato nell'uomo è come un vaso, nel quale il cuore, il polmone e lo stomaco versano i loro succhi, e il fegato li distribuisce, poi, a tutte le membra, così come un vaso qualsiasi in una fonte riceve l'acqua e poi la versa altrove. Ma quando il fegato è perforato e marcio, come detto innanzi, non può ricevere dal cuore, dai polmoni o dallo stomaco i buoni succhi, che tornando al cuore, al polmone e allo stomaco producono una sorta di inondazione. E se in qualcuno questa infermità si aggravasse, questi non potrebbe vivere a lungo».

⁶⁴ (vedi sezione precedente di questo capitolo pag. 48).

duraturo. La via del «nervo e della razionalità» [110] o «via del pensiero e del cambiamento» [102], che Ildegarda attribuisce all'elemento aria e al flegma umido corrispondente, è definibile attraverso il processo che lega emozioni-sentimenti e pensieri. Essendo l'aria un elemento spirituale, Ildegarda ci spinge a guardare l'esperienza e più precisamente la relazione macrocosmo-microcosmo secondo un significato escatologico e non solo fisiologico confermando ancora una volta il connubio salute-salvezza.

Nel momento in cui gli umori vanno in squilibrio possono dare origine a due forme di malattia: da continenza o da incontinenza. Nel primo caso si forma un flegma denso e secco, pericoloso e velenoso che non è umido ma amaro e danneggia soprattutto fegato e polmoni. I *continenti* sono assai determinati nella loro volontà e, se non vogliono limitarsi, sono ingordi e smodati nel mangiare. In loro prevale la secchezza, la riduzione dell'umidità che li rende soggetti a dolore agli occhi e alla testa. Il flegma secco può provocare morti veloci ma in genere i continenti vivono a lungo. Gli *incontinenti*, al contrario, sono esuberanti e incontinenti, si ammalano con facilità e in loro si forma un flegma umido e freddo che colpisce cuore e cervello.

E l'umidità del flegma che fumiga il petto crea un'umidità fredda nello stomaco, che attutisce l'udito nella testa, mentre nello stomaco e nelle orecchie si forma una sorta di nebbia dannosa. [...] Questi uomini sono, comunque, miti e allegri per complessione, ma indolenti; e alcuni di loro vivono piuttosto a lungo, perché questo flegma non li uccide, ma certo non arreca loro buona salute. [121]

Nel *Liber divinorum operum* Ildegarda dice espressamente che in chi è soggetto alla prevalenza dell'umore umido, c'è la predisposizione a contrarre malattie croniche.⁶⁵ [108] Ildegarda non fa una espressa distinzione tra malattie acute e croniche anche se dalla sua descrizione è presumibile che i più soggetti alla malattia cronica siano gli incontinenti, mentre i continenti siano i più predisposti a forme acute di malattia. Se da una parte la costituzione ovvero la complessione (come la definisce Ildegarda) può determinare la predisposizione a essere *continenti* o *incontinenti*, è tuttavia la capacità di ascolto interiore e l'attenzione ai sensi che può influire in modo determinante sul percorso della malattia.⁶⁶ [143]

Questa capacità di ascolto è fondamentale nella fase definita intermedia tra salute e malattia. Storicamente, il concetto di *stato intermedio* è stato oggetto di varie

⁶⁵ «Sed aliquando prefati humores in pectore hominis supra modum in humiditate inundant illique iecur eius humiditate ista humectant, unde quamplurimae et vaiae cogitationes in eandem hominem insurgunt, ita ut se nunc nimis sapientem, nunc nimis stultum esse putet; et deinde idem humores ad cerebrum ascendentes illud inficiunt, atque ad stomachum descendunt febresque in eo generant, sicque homo ille diu infirmatur». Qui umore è inteso ovviamente come umore dei flegmi.

⁶⁶ Secondo la medicina del X secolo che sintetizzò diversi elementi del pensiero medico d'Ippocrate e di Galeno, le malattie croniche sono fredde, i loro umori umidi e la loro durata supera i quaranta giorni. Per approfondimenti sul concetto di malattia cronica e acuta dalla cultura greca a quella araba e latina rimando al lavoro di Chandelier J (2016).

interpretazioni a partire da Galeno. In particolare, è stato al centro di un ampio dibattito nel corso del Medioevo dove il termine usato per indicare questa fase era *neutrum* o *neutralitas*. Aristotele negò l'esistenza di uno stato intermedio: esisteva di fatto uno stato di bilanciamento tra opposte qualità o di sbilanciamento. La salute era, per Aristotele, il punto intermedio risultante dall'equilibrio di opposte qualità. La teoria umorale di Galeno invece, con il suo carattere relativistico e individualistico, prevedeva una fase di neutralità che non può definirsi né di equilibrio, né di disequilibrio. In Galeno il passaggio da malattia a salute è una scala, un processo plastico, fluido, dinamico che attraversa uno stato *neutrum*. Galeno distingueva la fase intermedia in tre diverse categorie: uno stato mediano in cui non c'è completa salute ma neppure malattia, uno stato che comprende sia la salute che la malattia (alcune parti del corpo possono essere malate, ad esempio, altre no) e un altro in cui nel corso della vita, si può passare dallo stato di malattia a quello di salute o viceversa (come in alcuni adolescenti rispetto alla loro vita infantile). Bartolomeo di Salerno introdusse il concetto di danno o lesione per definire la salute e la malattia. Infatti, il concetto di equilibrio e di disequilibrio come in Galeno, di fatto escludono uno stato intermedio e quindi secondo Bartolomeo, non possono essere associati direttamente alla salute e alla malattia che al contrario, prevedono una fase di passaggio. Con l'approccio funzionale Bartolomeo di Salerno fu in grado di spiegare meglio la differenza tra salute, malattia e stato intermedio. Sia nella malattia che nella fase neutra di passaggio verso la malattia, c'è un danno funzionale, ma mentre nella malattia è visibile e percepibile, nello stato intermedio potrebbe essere così lieve da essere impercettibile. Altri commentatori contemporanei a Bartolomeo distinsero ancora lo stato neutro tra quello relativo all'insorgenza di una lesione (*lesio*) e quello simile alla convalescenza tipico di costituzioni deboli (*defecti*) che necessitano cure e un trattamento specifico per rinforzarsi e prevenire la malattia. Per una più completa interpretazione del concetto di *neutrum* occorre considerare anche la visione filosofica che dà spazio ai sensi e quindi a quella dimensione invisibile che si nasconde dietro agli eventi e alle cause così cara ad Ildegarda. Taddeo Alderotti, il padre fondatore della medicina scolastica di Bologna (1295), sosteneva che non esiste uno stato intermedio così come non c'è una fase intermedia tra equilibrio e disequilibrio, ma, se valutiamo i sensi e quindi la percezione che ogni individuo ha del proprio corpo, la *neutralitas* esiste. Neutro è quello stato in cui l'uomo attraverso i sensi percepisce di non essere in salute pur non avendo danni fisiologici evidenti, rilevabili.⁶⁷ [144] Ildegarda non parla esplicitamente di fase intermedia ma, dalla descrizione che fa del processo di insorgenza della malattia, è evidente che ha compiuto una sapiente sintesi tra approccio funzionale e visione filosofica. La salute e la malattia in Ildegarda (come già in Galeno) sono corrispondenti a uno stato di equilibrio e disequilibrio umorale: l'alterazione proporzionale tra muchi e flegmi comporta il danno fisiologico che nella Badessa di Bingen si identifica in primo luogo con la modifica dei pensieri e

⁶⁷ Per approfondimenti sulla letteratura relativa al concetto di *neutrum* rimando al lavoro di Van der Lugt M (2011).

dei comportamenti. Vi è tuttavia una fase intermedia in cui la bile gioca un ruolo fondamentale, che Ildegarda descrive attraverso l'alternanza di sentimenti di tristezza e rabbia. Non c'è ancora presumibilmente un danno funzionale conclamato (pur sottolineando come sempre la variabilità individuale), ma l'uomo "sente" il suo stato e può intervenire. Si tratta dunque di una fase importante che può segnare il cammino della malattia: se l'uomo si ferma, riflette ed è in grado di comprendere l'origine del suo malessere, la bile si placa ovvero l'uomo domina la rabbia, viceversa la malinconia comincerà a muoversi e con essa salirà la schiuma del sangue.⁶⁸ Lo stato di malattia e quello intermedio necessitano ovviamente di un intervento sia di cure che di stili di vita diverso, senz'altro ugualmente importante; anzi, valutando il binomio salute-salvezza, lo stato di transizione, identificabile con uno stato di disagio fisiologico, è fondamentale per nutrire la crescita, l'autoconsapevolezza e la responsabilità dell'uomo.

La teoria umorale, con l'originalità della distinzione in flegmi e muchi, la differenza di genere e infine il processo di insorgenza della malattia confermano due importanti aspetti della medicina di Santa Ildegarda: l'individualità dello sviluppo della malattia e la necessità di una personalizzazione della cura che, nella complessità del legame tra micro e macrocosmo, rende indispensabile la partecipazione attiva del paziente al cammino di guarigione. Il paziente con la capacità di autoascolto può contribuire in modo insostituibile a definire la "sua malattia", a comprenderla per il significato che riveste a livello di cammino di vita e di autorealizzazione, permettendo al medico o a chi lo ha in cura di sostenerlo nel processo di guarigione che è in primo luogo un cammino di salvezza.

2.2.6. Sintesi secondo capitolo

Antropologia e cosmologia

Il paradigma epistemologico di Ildegarda è quello peculiare di una mistica: la sua scrittura è strettamente dipendente dalla visione, resa comprensibile attraverso un'interpretazione che rappresenta la chiave della profezia. La produzione scientifica di Ildegarda è basata sulla visione integrata dell'uomo e dell'universo e comprende sia la dimensione visibile (fisica, naturale) che quella invisibile, trasmessa mediante l'immagine simbolica.

L'Uovo cosmico e la *Ruota della mirabile visione* rappresentano gli elementi del cosmo (aria, acqua, terra e fuoco) in forma di strati: uomo e universo sono costituiti dagli stessi elementi strettamente interdipendenti. Ogni elemento, ogni strato, ha una sua funzione specifica, sia da un punto di vista naturale che, soprattutto simbolico, quindi più propriamente sotterriologico ed escatologico. Con l'immagine simbolica dei venti Ildegarda mette in corrispondenza, a un livello sia visibile che invisibile,

⁶⁸ La schiuma potrebbe rappresentare la frazione steroidea che aumenta con la circolazione degli ormoni dello stress come descriverò nel terzo capitolo.

gli elementi del cosmo con quelli che compongono gli umori dell'uomo: in questo modo, l'equilibrio degli umori riflette non solo l'influenza di fattori fisici e ambientali sull'organismo umano, ma anche la conseguenza delle azioni e delle scelte dell'individuo nel suo percorso di vita. I venti sono una macchina pneumatica che tiene compatto tutto l'universo creato, lo mettono in equilibrio e, al contempo, hanno un significato di relazione morale. L'equilibrio e la misura sono fondamentali sia nella prospettiva fisica che morale. Gli agenti fisici sono, allo stesso tempo, agenti naturali e agenti morali. L'aria e i venti che ne producono il movimento sono il soffio dello Spirito che tutto rende vitale, infondendo la *Viriditas*. L'aria è la via del nervo e della razionalità, ovvero la via attraverso cui si manifesta la *Razionalitas* divina che diventa intelligenza biologica innata (in tutte le creature) e spinta propulsiva allo sviluppo dell'intuito che, solo, dovrebbe guidare le scelte dell'uomo. La stretta relazione tra divinità, mondo e umanità costituisce la parte più originale del pensiero ildegardiano da cui discende anche l'originalità della sua teoria umorale.

La teoria umorale

La teoria umorale di Ildegarda, su cui si basa il suo pensiero medico, ha numerosi elementi distintivi rispetto agli autori suoi contemporanei. Il concetto di "umore" viene espresso attingendo a diversi termini da lei rivisitati, così da acquisire una rinnovata declinazione: *fluidus*, *phlegma*, *mucus*. Il corpo in Ildegarda è uno spazio permeabile in cui si riflette l'intero creato: attraverso l'azione dei venti, i cambiamenti ambientali, fisiologici, spirituali sono interconnessi. La teoria umorale permette di dare forma a questa immagine fluida in cui gli elementi del cosmo trasmettono le loro qualità agli umori dell'uomo, ovvero al calore, al respiro, al sangue e alla carne che, rispettivamente, corrispondono agli elementi fuoco, aria, acqua e terra. Dopo il peccato originale, scrive Ildegarda, nell'uomo «il calore, l'umidità, il sangue e la carne, a causa della trasgressione di Adamo, sono stati trasformati in flegmi contrapposti» (flegma tiepido, schiumoso, umido e secco) che rendono l'uomo esposto alla malattia. Gli elementi distintivi della teoria umorale ildegardiana diventano ancora più specifici quando inserisce un altro termine per distinguere gli umori nell'uomo in base alle proporzioni con cui essi sono presenti: si tratta dei "muchì". I flegmi, quindi, diventano i due umori prevalenti, i muchì i due umori equilibranti. Gli umori vengono dunque distinti in base alla loro proporzione: i *flegmi*, ovvero gli umori prevalenti, definiscono il temperamento innato, la costituzione della persona e la sua propensione alla malattia; i *muchì* sono, invece, gli umori secondari, più facilmente soggetti a mutare in funzione di vari stimoli interni ed esterni all'uomo. Sono i muchì, ovvero i flegmi presenti in quantità inferiore (quindi il terzo e il quarto), che possono, se sollecitati da cause interne o esterne all'uomo, alterarsi e provocare il disequilibrio generale dei flegmi. Il disequilibrio può modificare il carattere dell'individuo e prima ancora i suoi processi mentali che precedono ogni comportamento.

Nel *Causae et Curae* sono descritte ventiquattro diverse fisiologie: sei per ogni *flegma* prevalente (*secco, umido, tiepido* e *schiumoso*). Qualunque sia la tipologia di complessione (mescolanza) degli umori alla nascita, ovvero la proporzione tra flegmi e muchi e quindi delle qualità ad essi corrispondenti, l'uomo resta in salute solo se viene conservato l'equilibrio: vi è un'azione reciproca riequilibrante di ciascun umore sull'altro. Attraverso l'azione dei muchi e il loro "sollevarsi" Ildegarda introduce un altro concetto, quello di "umori dei flegmi", come a evocare una sorta di fluido fisiologico che si produce nei flegmi in funzione delle scelte di vita, dello stile di vita e della relazione con l'ambiente. Ildegarda opera così un'ulteriore classificazione, suddividendo le costituzioni in quattro diversi temperamenti per molti aspetti simile alla tradizionale distinzione ippocratica tra biliosi, melanconici, sanguigni e flemmatici, ma in realtà, anche in questo caso, la badessa ne prende le distanze donandoci un'interpretazione del tutto originale. In base alle diverse proporzioni tra flegmi e muchi, Ildegarda raggruppa le ventiquattro diverse fisiologie in quattro categorie di individui, ponendo al centro il carattere e, soprattutto, lo stile di vita inteso come propensione a una dieta sana ed equilibrata o, al contrario, smodata. Gli individui potranno dunque essere *continenti, incontinenti, melanconici* e *flemmatici*. In ognuna di queste costituzioni si potranno sviluppare flegmi "nocivi, densi, malsani" ovvero umori che dovremmo identificare con fluidi fisiologici derivati dai flegmi per effetto del sollevamento dei muchi. Dove Ildegarda raggiunge il massimo dell'originalità della teoria umorale è nella descrizione e distinzione dei temperamenti in base al comportamento sessuale. Nella descrizione degli otto temperamenti (quattro per l'uomo e quattro per la donna), Ildegarda opera una sapiente integrazione tra la nozione di flegmi e muchi e quella di fluidi fisiologici: integra la natura del legame tra uomo e creato definito alla nascita ed espresso attraverso la costituzione e fisiologia (proporzione tra flegmi e muchi) con il carattere che ne deriva e che lega la salute alle scelte e alla responsabilità dell'uomo sia in termini di stile che di percorso di vita (lo stile di vita impatta, ad esempio, sull'alimentazione e sul livello di intossicazione di quelli che Ildegarda chiama umori dei flegmi ovvero fluidi fisiologici).

L'origine della malattia

L'interazione tra microcosmo e macrocosmo, ovvero tra uomo e ambiente, intesi nella dimensione fisica, psicologica, spirituale, cosmica, avviene secondo livelli differenti e interdipendenti: la dinamica che lega tutti i livelli è circolare e conferma una continuità tra i due sistemi complessi, organismo e ambiente. Lo stile di vita, le scelte individuali, i fattori sociali ma anche quelli climatici e ancor più cosmici sono in grado di agire sull'organismo ovvero di influenzare la qualità degli umori circolanti che potranno restare in equilibrio o alterarsi creando attrito nella relazione uomo-ambiente e quindi all'interno dell'organismo: l'attrito può manifestarsi come malattia. Ildegarda afferma che è l'anima a riconoscere ciò che nuoce al corpo dell'uomo e, attribuendo all'anima il ruolo di "sentinella", la badessa dà un senso più ampio e profondo ai fattori che potenzialmente possono danneggiare

l'organismo. Introduce, infatti, un aspetto più specificamente riferito ai sensi e quindi alle emozioni, ad essi legate, che qualificano il nostro rapporto con l'ambiente. Con l'attenzione all'anima e quindi al mondo delle emozioni e del sentire Ildegarda pone basi nuove relativamente alla genesi della malattia, direttamente connesse al singolo individuo: quello che non appartiene all'uomo, sia nella sua dimensione fisica che in quella spirituale, è riconosciuto dall'anima e non dal corpo o meglio è l'anima che dà il segnale di allerta al corpo che, a sua volta, reagirà mettendo in campo reazioni che si manifestano con il cambiamento dei fluidi corporei, bile e malinconia. La relazione organismo-ambiente che si esprime attraverso il mondo delle emozioni è dunque centrale nel meccanismo di insorgenza della malattia; secondo Ildegarda è dalle emozioni, interiorizzate, che si sviluppa un sentire, ovvero uno stato di percezione del proprio equilibrio psicofisico altrettanto autentico, fondamentale nel percorso di cura. Ildegarda descrive il processo patogenetico mettendo in evidenza il ruolo del "fegato", porta d'ingresso della malattia, del cervello, sede di elaborazione delle emozioni, e dell'intestino, la cui disfunzione segna il passaggio alla malattia cronica. La dinamica circolare comune a tutti i processi, quindi anche a quello patogenetico, unisce in una visione profondamente olistica i determinanti della malattia: il genere, i fattori ambientali, educativi, climatici, sociali, spirituali, psicologici permettendo di coglierne l'intima relazione di interdipendenza. È un movimento che trova l'organo di mediazione nel cervello e propulsione nella vita sensibile e nella volontà umana che è una proprietà dell'anima.

Capitolo Terzo

Sull'interazione tra la medicina di Ildegarda e la Medicina di Genere: il ruolo degli estrogeni nella lettura della complessità

3.1 Introduzione

3.1.1 Contesto medico-scientifico attuale

Sebbene le opzioni terapeutiche per diverse malattie siano notevolmente migliorate negli ultimi anni, il “Rapporto delle stime sulla salute globale dell'OMS 2019” rivela una tendenza in aumento, nelle prime due decadi, in mortalità e morbilità, causate da malattie croniche e lesioni. Questi dati hanno intensificato l'attenzione globale sulla prevenzione e il trattamento di malattie cardiovascolari, cancro, diabete, malattie respiratorie croniche, disturbi neuro-cognitivi e patologie autoimmuni. La pratica della medicina sta attualmente subendo un cambio di paradigma con il passaggio dalla “medicina principalmente reattiva” del passato ad una “medicina predittiva proattiva” finalizzata alla prevenzione delle malattie [145, 146, 147, 148] e mirata alla personalizzazione della cura con la valorizzazione della persona, ovvero il malato, come unità di analisi. È stata la genomica ad aprire la strada alla medicina personalizzata: nel 1999 *The Wall Street Journal* prima, e *The Oncologist* poi hanno introdotto per la prima volta la definizione di “Medicina Personalizzata”. In *The Oncologist*, gli autori hanno menzionato la scarsa efficacia della farmacoterapia, l'eterogeneità della malattia e la variabilità genetica, una resa dei conti con l'approccio “taglia unica” e l'uso di biomarcatori predittivi di sicurezza ed efficacia [2]. Tuttavia, la medicina personalizzata non era un concetto nuovo; infatti, la buona pratica medica prevedeva da tempo la considerazione della storia familiare e dell'anamnesi pregressa del singolo paziente, collegandola a sintomi clinici specifici per favorire la diagnosi individualizzata e il protocollo di trattamento. Quello che oggi è cambiato, è la disponibilità senza precedenti di strumenti per migliorare gli approcci individualizzati alla gestione della salute e delle malattie. Una continua evoluzione della tecnologia e gli sviluppi della diagnostica molecolare e dell'analisi genomica hanno aumentato la possibilità di una comprensione e interpretazione del genoma umano e dell'esoma, consentendo un approccio “personalizzato” alla cura clinica [149]. Dalla medicina personalizzata si è passati a definire la medicina di precisione, con l'obiettivo di sottolineare l'importanza dell'approccio genetico per definire la causa della malattia e, quindi, per un più preciso trattamento del paziente. Questo passaggio è avvenuto grazie alla convergenza dei big data con le

rivoluzioni omiche.⁶⁹ Tuttavia, i dati messi a disposizione dalle scienze omiche (genomica, epigenomica, trascrittomica, proteomica, metabolomica, microbiomica e nutrigenomica) nello studio delle malattie croniche, (quelle cardiovascolari ad esempio), hanno numerosi limiti legati alla variabilità biologica (sesso, età, genetica, etnia, epigenetica, microbioma, fattori ambientali) e a quella metodologica. [150] La genomica al centro della medicina, sia personalizzata che di precisione si è, quindi, dimostrata inefficace nel trattamento di molte malattie croniche. La causa dipende dall'evidenza che lo stesso fattore "causale" può supportare fenotipi patogeni molto diversi. In sintesi, per tre ragioni principali è improbabile che un approccio genetico possa essere una soluzione alle malattie comuni nel prossimo futuro. Il primo è la grande importanza delle circostanze ambientali⁷⁰[151] nel determinare la salute, il secondo motivo è la grande complessità delle interazioni gene/gene, gene/ambiente e il terzo motivo è la, già citata, elevata variabilità individuale [1]. A questi si aggiungono i determinanti sociali della malattia cronica che, in accordo con l'OMS, sono "le condizioni in cui le persone nascono, crescono, lavorano, vivono e invecchiano, e l'insieme di forze e sistemi che modellano le condizioni della vita quotidiana". [18] L'OMS ritiene che i determinanti sociali della malattia cronica comprendano un'ampia gamma di fattori che include non solo il comportamento sociale, ma argomenti che vanno dall'equità sanitaria all'ecologia globale, all'economia globale e ad aree simili ampiamente definite. Diabete di tipo 2, cancro, forme autoimmuni, ictus, malattie cardiovascolari, malattie polmonari, malattie del fegato sono fortemente influenzate da fattori sociali che possono aumentare l'esposizione al rischio e la suscettibilità a contrarre la malattia, indipendentemente dal fatto che sia infettiva, genetica, metabolica, neoplastica o degenerativa⁹. Infine, gli sviluppi della medicina di genere stanno mettendo in evidenza le differenze tra i due sessi nell'incidenza, nello sviluppo e nella cura di molte malattie croniche tra cui, ad esempio, quelle cardiovascolari e le patologie autoimmuni. La differenza tra uomo e donna si esprime sia nell'anatomia e fisiologia sia nella risposta a tutti i determinanti di malattia prima evidenziati (tra cui quelli sociali, ambientali, educativi). All'inizio del 2018 è stata definitivamente approvata in Italia la legge che regola e promuove l'applicazione della medicina di genere all'interno del SSN ed è stato successivamente redatto (2020) il relativo Piano Sanitario [16] Questi documenti sottolineano l'importanza delle differenze di genere in tutte le discipline mediche (dalla endocrinologia alla cardiologia, dall'oncologia alla neurologia dalle malattie metaboliche a quelle infettive) e il suo ruolo quale base indispensabile per procedere nello sviluppo della medicina di precisione e, in prospettiva, della medicina personalizzata.⁷¹

⁶⁹ Si definiscono *scienze omiche* quelle discipline che utilizzano tecnologie di analisi che consentono la produzione di informazioni (dati), in numero molto elevato e nello stesso intervallo di tempo, utili per la descrizione e l'interpretazione del sistema biologico studiato (www.treccani.it)

⁷⁰ Le malattie croniche nei giovani sono in aumento e questo non può spiegarsi solo con la contemporanea ridotta mortalità per malattie infettive. Allo stesso modo, la genetica può predisporre gli individui a malattie croniche, ma questo non può spiegare il rapido aumento dell'incidenza della patologia cronica in sole due generazioni. Questi dati lasciano supporre l'azione di fattori ambientali pervasivi.

⁷¹ Vedi nota 1, Cap I.

3.1.2 Lo studio dei sistemi complessi: il ruolo dell'interfaccia biodinamica

La variabilità dei determinanti di malattia riflette la complessità dell'interazione tra organismo e ambiente. La fisiologia umana e l'ambiente sono due sistemi complessi che, per definizione, includono l'integrazione di molteplici livelli di organizzazione con diversi percorsi causali paralleli e sequenziali e, come tali, non possono essere visti come entità discrete: nessuna proprietà di un dato sistema può essere isolata e compresa in modo indipendente dal sistema stesso. [19] La complessità dei sistemi biologici e del rapporto organismo-ambiente richiede, pertanto, un metodo di studio e di analisi che non può partire dal rapporto causa-effetto ma deve necessariamente basarsi su fattori misurabili e comprendere i cambiamenti provenienti da entrambi i sistemi: dall'organismo umano e dall'ambiente con cui viene in contatto. La medicina di precisione ha certamente messo a disposizione tantissimi dati relativi a biomarcatori di diversa natura e origine, il cui ruolo dovrebbe essere quello di favorire la prevenzione, la diagnosi e la prognosi della malattia cronica. Tuttavia, per limitare la variabilità generata dall'interazione tra sistemi biologici complessi, si devono necessariamente integrare i dati individuando biomarcatori più stabili e affidabili che possano essere misurati in modo preciso e veloce. In accordo con lo studio di Manish Arora e colleghi¹⁹, questi fattori misurabili possono essere identificati come interfacce biodinamiche, ovvero strutture dinamiche basate su processi naturali. La biodinamica dell'interfaccia è in grado di definire la natura e l'intensità dei segnali che attraversano i sistemi interagenti in entrambe le direzioni: dall'ambiente all'organismo e da questo all'ambiente, in modo dinamico nello spazio e nel tempo. Nel contesto che sto esaminando, relativo all'organismo umano, è evidente la necessità di individuare interfacce biodinamiche che modificandosi, in risposta a stimoli di diversa natura, possano permettere di studiare la complessità dell'interazione organismo-ambiente e, quindi, delle condizioni che possono determinare salute e malattia. L'interfaccia biodinamica può rappresentare, nella sua natura, uno strumento in grado di integrare il modello riduzionista, che mira a definire la specifica variazione genetica rispetto alla variabilità della malattia, a un approccio più olistico, in grado di valorizzare la specificità individuale nella relazione tra sistemi complessi (essere umano e ambiente). Partendo da queste premesse, le domande a cui ho l'obiettivo di rispondere in questa parte del mio lavoro di ricerca, sono: 1) quale interfaccia dovremmo cercare per studiare il meccanismo di trasduzione del segnale tra organismo e ambiente, ovvero per integrare e misurare la variabilità di dati generati dall'interazione dei due sistemi complessi?; 2) come questa interfaccia, modificandosi, può riflettere e quindi permettere di valutare la capacità di mantenersi in salute o di passare a uno stato di squilibrio ovvero di malattia?; 3) l'interfaccia, così individuata, può essere considerata uno strumento di diagnosi e target di terapia per forme croniche di malattia?

3.1.3 Le anticipazioni di Ildegarda di Bingen

Nel tentativo di dare una risposta alle domande precedenti, sono partita proprio dal pensiero di Ildegarda, dalla sua visione cosmologica e antropologica e dal processo patogenetico da lei descritto. Attraverso i simboli delle sue visioni, Ildegarda è stata in grado di descrivere l'intima connessione e interdipendenza tra uomo e cosmo in una visione autenticamente olistica dove i temi naturali e spirituali sono intrinsecamente connessi. Attraverso i suoi simboli, che lei stessa descrive in grado di rappresentare tutto l'universo creato, sono iconizzati i determinanti di malattia: fattori naturali, psicologici, fisiologici, ambientali, climatici, spirituali. Il movimento circolare, che è sotteso a tutti i processi e, in particolare, alla dinamica che mette in relazione l'organismo umano all'ambiente, rispecchia l'interazione continua e multilivello tra microcosmo e macrocosmo. Gli umori che scorrono nell'uomo e che rappresentano gli elementi "incarnati" si muovono, restando in equilibrio o perturbandosi, in funzione della relazione tra uomo e ambiente: da questa interazione dipende lo stato di salute o di malattia. Ildegarda ha dunque anticipato, nelle sue visioni, le evidenze ora alla base dello studio dei sistemi complessi e dell'origine della malattia cronica. Con la sua originale teoria umorale ha inoltre anticipato i principi della medicina di genere, differenziando i temperamenti (bilioso, melanconico, sanguigno e flemmatico) in base al sesso e, più specificamente, in base al comportamento sessuale. Coniugando l'azione differenziata di flegmi e muchi in risposta alle sollecitazioni ambientali⁷² con la diversità di temperamento tra uomo e donna, Ildegarda ha anticipato la distinzione tra sesso e genere: come il sesso influenza il temperamento innato dell'individuo (con caratteristiche biologiche fenotipiche specifiche) ed è dunque legato alla genetica, il genere definisce le differenze di comportamento acquisito come lo stile di vita, il grado di percezione dello stress e del dolore, le abitudini alimentari ed è correlato alle modifiche epigenetiche in grado di modulare l'espressione genica e i fenotipi biologici [15]. Il temperamento innato è riferibile ai flegmi dominanti, i muchi, invece, riflettono la variabilità individuale alle sollecitazioni ambientali e, quindi, potrebbero mediare e intervenire in quelle che oggi definiamo modifiche epigenetiche. Ildegarda ha descritto la variabilità individuale della relazione organismo-ambiente per temperamento e per sesso, attraverso le proprietà del sangue. Il sangue corrisponde per la Badessa all'elemento acqua e al flegma schiumoso: possiede le proprietà del sapere e del movimento. Bile e melanconia sono i due principali umori del sangue e attraverso di esso possono raggiungere tutto il corpo: l'equilibrio tra bile e malinconia definisce il confine tra uno stato di corretto adattamento agli stimoli ambientali e quindi di resilienza, rispetto a una condizione di disequilibrio e di incapacità di adattamento. Attraverso l'equilibrio tra bile e malinconia Ildegarda descrive di fatto, gli effetti dell'interazione tra organismo e ambiente risultato dello stile di vita e dei comportamenti: tali effetti sono diversi, a parità di temperamento, tra uomo e donna. Con il termine "sapere" è ipotizzabile che Ildegarda si riferisca proprio alla proprietà del sangue di

⁷² Vedi trattazione par. 2.2.2, pag. 46.

raccogliere tutte le informazioni derivate dalla relazione organismo-ambiente, mentre con l'immagine della schiuma, (che richiama la separazione di fase tra elementi acquosi e lipidici), Ildegarda potrebbe riferirsi a quelli che oggi conosciamo come ormoni steroidei tra cui, in primo luogo, il cortisolo che viene definito "ormone dello stress" e che media tutte le risposte dell'organismo alle sollecitazioni ambientali. La medicina di genere dimostra come i determinanti di malattia provocano il rilascio di mediatori della risposta allo stress in modalità diverse tra uomo e donna coinvolgendo in misura diversa anche il sistema immunitario e con esso gli ormoni che, nell'origine del loro nome $\acute{\omicron}\mu\mu\acute{\alpha}\omega$, (mettere in movimento), richiamano l'immagine di movimento che Ildegarda attribuisce al sangue. Con la sua visione cosmologica e antropologica e la sua teoria umorale, Ildegarda ha dunque descritto i determinanti di malattia come fattori in grado di provocare risposte diverse sesso e genere specifiche nell'organismo umano.

3.1.4 Obiettivo della ricerca

Partendo da queste premesse e valutando gli aspetti distintivi della teoria umorale ildegardiana con riferimento, in particolare, alla differenza sesso-genere specifica, si potrebbe ipotizzare che gli ormoni sessuali possano rappresentare un'interfaccia biodinamica. Concentrerò, in particolare, la mia ricerca sul ruolo degli estrogeni e del loro recettore; seguendo le intuizioni di Ildegarda e valorizzando, in particolare, l'importanza che lei attribuiva alle emozioni e ai sentimenti nel processo di insorgenza della malattia, focalizzerò la mia ricerca sulla sensibilità degli estrogeni rispetto al mondo delle emozioni. Le emozioni influenzano non solo la nostra vita di relazione e i nostri comportamenti ma sono in grado di agire, modificandolo, sul *milieu* interno (ambiente interno all'organismo). È infatti dalla sensibilità, proprietà dell'anima, scrive Ildegarda,⁷³ che si innesca la dinamica circolare dell'interazione organismo-ambiente, comune sia allo stato di malattia che di salute. Con l'obiettivo di confermare la mia ipotesi descriverò il processo patogenetico ildegardiano (vedi capitolo 2), alla luce delle evidenze scientifiche attuali, considerando il ruolo degli estrogeni e del loro recettore a livello dell'asse HPA, nelle aree del cervello coinvolte nei fenomeni di apprendimento e memoria, nel fegato e nell'intestino, ovvero in quegli organi e nei processi che Ildegarda considera fondamentali nello sviluppo spazio-temporale della malattia cronica. Oggi sappiamo, come avrò modo di chiarire nel corso dei successivi paragrafi, che i recettori degli estrogeni sono presenti nelle regioni del cervello coinvolte nella regolazione emotiva e cognitiva, controllando il meccanismo molecolare della funzione cerebrale. I recettori degli estrogeni sono coinvolti nella regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e nella regolazione epigenetica delle risposte fisiologiche agli stimoli sociali e ormonali. Inoltre, gli estrogeni influenzano la metilazione genica sia da soli che attraverso promotori del recettore, in regioni discrete del cervello in via di sviluppo. Sembrerebbe dunque che Ildegarda abbia sorprendentemente anticipato questo scenario attraverso la descrizione di un complesso equilibrio tra flegmi, umori,

⁷³ Vedi pag. 50, par. 2.2.2.

muchi, differente tra i sessi e regolamentato dall'ambiente. Quelli che oggi chiamiamo "estrogeni", appartenenti alla più ampia classe degli ormoni steroidei ⁷⁴, possono essere una delle interfacce in grado di influenzare i meccanismi molecolari alla base della malattia cronica come espressione meccanicistica di fattori sociali, naturali, educativi a loro volta legati al mondo delle emozioni, della volontà e dei desideri dell'uomo (come le neuroscienze affettive hanno oggi dimostrato) ⁷⁵ [152] e che, nella scienza ildegardiana, sono espressione della dimensione spirituale dell'uomo. In questa fase del lavoro di ricerca ho inoltre l'obiettivo di dare alla medicina di Ildegarda e alla sua visione della malattia, una valenza scientifica moderna attraverso l'interpretazione della sua teoria con le più recenti evidenze scientifiche nel campo dell'Endocrinologia, della Biologia Molecolare e della Neurobiologia. Questo riconoscimento potrebbe essere il primo esempio di una interpretazione scientifica del pensiero medico di Ildegarda di Bingen, in grado di portare all'apertura di nuove linee di ricerca in vari campi. Il suo approccio olistico, infatti, in grado di cogliere contemporaneamente il particolare e l'universale e soprattutto la fitta rete di relazioni multifattoriali tra uomo e ambiente che ben si riflette nella sua visione del processo patogenetico (come avrò modo di argomentare in seguito) potrebbe ispirare nuovi obiettivi per la ricerca biomedica.

3.2 La Medicina di Genere

La medicina di genere si occupa di un'area più ampia rispetto alla sola differenza di sesso che studia le differenze biologiche tra sessi. La medicina di genere è lo studio di come le malattie differiscono tra uomini e donne in termini di prevenzione, segni clinici, approccio terapeutico, prognosi, impatto psicologico e sociale. Partendo dalla differenza di sesso, la medicina di genere ingloba in un approccio più propriamente olistico tutti i determinanti di malattia contribuendo ad una lettura della complessità del processo patologico che pone al centro l'unicità di ogni individuo. Gli sviluppi della medicina di genere hanno evidenziato che numerose malattie croniche hanno un'incidenza e un decorso diverso tra i sessi con necessità di intervento terapeutico differenziato tra uomo e donna.

3.2.1 Differenza tra Sesso e genere

La *medicina di genere* è un approccio relativamente recente della medicina volto a riconoscere e analizzare le differenze derivanti dal genere sotto diversi aspetti: anatomico, fisiologico, biologico, funzionale, sociale e nella risposta al trattamento farmacologico. Il termine genere secondo la definizione emessa dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), si riferisce ai ruoli, comportamenti, attività e attributi generati dal contesto sociale e dalla vita di relazione distintivi per uomini e donne. [15]

⁷⁴ Gli steroidi sono ormoni liposolubili, sintetizzati a partire dal colesterolo. Essi entrano nella cellula e si legano a recettori nucleari; il complesso ormone-recettore entra quindi nel nucleo per modificare l'espressione genica attivando di conseguenza la sintesi di proteine che regolano il metabolismo. www.unisalento.it

⁷⁵ Jaak Panksepp è il neuroscienziato che più di ogni altro ha approfondito l'indagine dei meccanismi cerebrali delle emozioni di base e dei sentimenti affettivi. I suoi studi mostrano che l'affettività è situata al centro dell'organizzazione neuro-psichica individuale, e che essa costituisce il ponte tra la dimensione del temperamento innato e la psiche personale.

La medicina di genere si occupa di un'area più ampia della sola differenza di sesso riferibile a differenze puramente biologiche tra uomo e donna. Le differenze di sesso in fisiologia e fisiopatologia possono essere classificate in tre categorie generali. In primo luogo ci sono condizioni o malattie uniche per un sesso, come le condizioni associate alle patologie degli organi riproduttivi. In secondo luogo, ci sono condizioni o malattie che hanno una maggiore prevalenza in un sesso rispetto all'altro. Il terzo sono le condizioni che hanno età di insorgenza, sintomatologia o risposta al trattamento diverse in un sesso rispetto all'altro. [153] Sebbene il genere sia correlato al sesso, il genere non è una variabile dicotomica: il genere definisce le caratteristiche comportamentali, psicologiche e culturali che sono espresse in un *continuum*. Il genere ingloba le differenze socioculturali: ciò che è neutro in una cultura, in un'altra può essere considerato tipicamente maschile o femminile.¹⁵ È evidente ormai dai risultati di studi di ricerca, che la fisiologia e la psicologia di uomini e donne sono diverse e questa diversità ha un profondo impatto sia su sviluppo, diagnosi e trattamento di una malattia che sulla modalità con cui il paziente affronta la patologia. [154] La medicina di genere applica questi concetti al fine di garantire a tutti il miglior trattamento disponibile, con diversi vantaggi: riduce il livello di errore nella pratica medica, promuove l'appropriatezza terapeutica per entrambi i sessi e migliora le terapie personalizzate. Fino allo sviluppo della medicina di genere, è stato dato per scontato che diagnosi e trattamenti efficaci per la popolazione maschile, fossero ugualmente efficaci per il genere femminile. La donna ha quindi spesso subito una cura inadeguata poiché la ricerca scientifica ha sempre prevalentemente considerato l'uomo, ovvero il maschio negli studi preclinici su animali, quale ambito di ricerca per comprendere l'evolversi di una patologia e valutarne le cure. L'obiettivo della medicina di genere è dunque quello di prestare finalmente attenzione a ciò che rende uomini e donne diversi, dal punto di vista biologico, funzionale, psicologico e culturale.

Malattie con differenze di sesso/genere				
Qualche esempio				
Patologie	Differenze di sesso/genere			Esempio di patologia
	incidenza	decorso	sintomi	
⇒ Malattie cardiovascolari	si	si	si	Infarto
⇒ Malattie neurodegenerative	si	no	no	Alzheimer
⇒ Malattie autoimmuni	si	si	si	Lupus
⇒ Malattie infettive	si	si	no	Epatite B
⇒ Cancro	si	si	no	Melanoma
⇒ Malattie respiratorie	si	no	no	BPCO
⇒ Patologia ortopedica	si	si	no	Frattura del femore

Figura 7. Dagli studi di : Malorni W, Ortona E. Medicina genere-specifica. In: Patologia generale e Fisiopatologia Generale, 2019. Contestualizzazione della presenza di differenze di sesso/genere per incidenza, decorso e sintomi di alcune patologie.

La medicina di genere non è né la medicina delle malattie legate al genere, né quella delle malattie che sono prevalenti in un genere. È lo studio di come le malattie differiscono tra uomini e donne in termini di prevenzione, segni clinici, approccio terapeutico, prognosi, impatto psicologico e sociale. [154] Le differenze dipendenti dal sesso e dal genere sono un dato di fatto nella salute e nella malattia umana: le donne e gli uomini sperimentano la malattia in modo completamente diverso. (fig.7) La medicina di genere considera dunque l'individuo nella sua unicità partendo dalla differenza di sesso per inglobare in un approccio più propriamente olistico, tutti i determinanti di malattia, proponendosi come una disciplina in grado di esprimere in modo più integrato la complessità del processo patologico.

3.2.1.1 *Le cellule hanno un sesso*

Le differenze di sesso si evidenziano fin dalla vita fetale: il sesso è un importante modificatore della fisiologia e della suscettibilità alla malattia attraverso regolazioni genetiche, epigenetiche e ormonali che hanno effetti diversi tra uomo e donna. La diversità qualitativa e quantitativa dei cromosomi X e Y tra uomo e donna è la principale responsabile della differenza biologica e anche della differenza comportamentale delle cellule. Le cellule maschili, ad esempio, vanno incontro a morte cellulare per apoptosi più facilmente di quelle femminili che sono invece in grado di innescare più efficacemente dei processi di citoprotezione. La combinazione di tutte le cause genetiche e ormonali delle differenze tra sessi culmina in due diversi sistemi biologici nell'uomo e nella donna che si traducono in differenze nella predisposizione alle malattie, nella manifestazione e nella risposta ai trattamenti.

Le differenze genetiche tra i sessi iniziano al momento del concepimento quando l'ovulo si fonde con uno spermatozoo portando un cromosoma X o Y: si genera un embrione con i cromosomi XX o XY. Questa fondamentale differenza nel complemento cromosomico genera differenze di sesso onnipresenti nella composizione molecolare di tutte le cellule maschili e femminili. [155] In primo luogo, il cromosoma Y trasporta geni che presentano sottili differenze funzionali rispetto ai loro omologhi legati all'X e anche geni che non hanno alcun omologo [154]. Inoltre, negli uomini, il cromosoma X trasporta solo impronte materne cioè, modificazioni epigenetiche apportate dal genitore nel generare le cellule sessuali, che alterano l'espressione dei geni nella prole. Le donne invece, ricevono cromosomi X da entrambi i genitori, recanti impronte materne e paterne che hanno come bersaglio un diverso insieme di geni. La formazione di cromosomi sessuali eteromorfi durante l'evoluzione dei mammiferi ha creato uno squilibrio di dosaggio per i geni legati al sesso, tra i due sessi. Sebbene questo squilibrio sia ben tollerato per il cromosoma Y maschile, probabilmente a causa del suo contenuto genetico basso e altamente specializzato, questo non è il caso del cromosoma X che copre ~1,5 Mb di DNA e ospita fino a mille geni, molti dei quali servono funzioni cellulari fondamentali. L'aumento della dose di geni legati al cromosoma X nelle femmine è compensato dall'attivazione parziale (o esclusione funzionale) di uno dei due cromosomi X: un processo denominato 'inattivazione del cromosoma X' (XCI). Durante l'XCI, diverse centinaia di loci fisicamente collegati vengono messi a tacere

in modo concomitante e stabile [156]. È interessante che alcuni geni sono refrattari all'XCI e sfuggono a questo processo: la proporzione di tali geni varia da una specie all'altra. [157] L'inattivazione del cromosoma X (XCI) è un processo di sviluppo chiave che si verifica nelle femmine di mammifero per compensare lo squilibrio nel dosaggio dei geni del cromosoma X tra i sessi. È un formidabile esempio di regolazione genica concertata e un paradigma per i processi epigenetici. L'inattivazione casuale di uno dei cromosomi X nelle cellule femminili, provoca un altro livello di differenza di sesso nell'espressione genica. La maggior fonte di differenziazione tra uomini e donne deriva dal cromosoma Y che dirige lo sviluppo dei testicoli negli individui di sesso maschile. [154] L'aumento di testosterone programma l'espressione genica cellulare e la struttura dei tessuti in più organi di individui di sesso maschile attraverso il rimodellamento epigenetico. In particolare, il testosterone mascolinizza in modo permanente il tratto riproduttivo e l'organizzazione dei circuiti cerebrali che influenzano il comportamento maschile durante la pubertà. [158] La combinazione di questi eventi genetici e di sviluppo genera differenze di sesso nella fisiologia e la diversa suscettibilità alle malattie che si manifestano in età adulta. Dopo questa iniziale produzione di testosterone, gli ormoni gonadici rimangono bassi fino alla pubertà quando si innescano differenze sessuali durature negli estrogeni circolanti e nelle concentrazioni di testosterone. Dopo la pubertà i recettori cellulari per gli androgeni e gli estrogeni risponderanno in modo diverso negli uomini e nelle donne. La diversità indotta dai cromosomi nelle cellule XX e XY induce a differenze nello sviluppo e nella progressione di molte malattie: a parità di "stress" (stress ossidativo, ad esempio) le cellule ottenute da femmine sembrano capaci di contrastare le alterazioni indotte (ad esempio le ossidazioni delle proteine) meglio di quelle ottenute da maschi, che sono più "plastiche" ai cambiamenti ambientali e fanno adattarsi. [159] Ad esempio, se sottoposte a stress, le cellule maschili vanno incontro a morte cellulare per apoptosi⁷⁶ [160] più facilmente di quelle femminili che sono invece in grado di innescare più efficacemente dei processi di citoprotezione (antiossidanti, autofagici⁷⁷) che consentono alla cellula di sopravvivere. Questa diversità dipende, infatti, almeno in parte, da un sistema di detossificazione più o meno efficiente (ad esempio le cellule maschili esprimono meno enzimi antiossidanti come il glutatione) ed è riscontrabile in diverse tipologie cellulari come cellule vasali (muscolari lisce, endoteliali) e fibroblasti. La combinazione di tutte le cause genetiche e ormonali delle differenze tra sessi culmina in due diversi sistemi biologici nell'uomo e nella donna che si traducono in differenze nella predisposizione alle malattie, nella manifestazione e nella risposta ai trattamenti. Pertanto il sesso è un importante modificatore della fisiologia e della malattia attraverso regolazioni genetiche, epigenetiche e ormonali. [15] Alle differenze biologiche legate al sesso si aggiunge la già descritta differenza di genere che

⁷⁶ Apoptosi: forma di morte cellulare programmata.

⁷⁷ Autofagia: processo catabolico – evolutivamente conservato in cellule di lievito, piante e animali – che, a livello basale, rappresenta il principale meccanismo di regolazione del turnover dei componenti del citoplasma e di rimozione selettiva degli organelli danneggiati. www.treccani.it

aumenta la complessità e il numero di fattori implicati nell'insorgenza della malattia e che riflette la fluidità con cui ogni individuo è in grado di percepirsi come donna o uomo attraverso il coinvolgimento emotivo e comportamentale. [15] Sesso e genere sono dunque reciprocamente interrelati nella biologia e nella malattia. Se il sesso definisce il carattere innato, il genere influenza altri tipi di comportamento legati allo stile di vita, all'educazione, alla etnia e può produrre modifiche epigenetiche in grado di modulare l'espressione genica nel fenotipo biologico. [161]

3.2.2 Sesso e genere nelle patologie immunitarie e neurodegenerative

Due esempi di patologie croniche sesso-genere specifiche, oggi particolarmente diffuse, sono le malattie immunitarie e le neurodegenerative. La scelta di trattarle trae origine dall'importanza che la stessa badessa di Bingen attribuisce ai processi mentali nell'insorgenza della malattia e al loro coinvolgimento nelle forme patologiche auto-aggressive.⁷⁸ [127] Nel capitolo due del presente lavoro ho infatti descritto come Ildegarda differenziava ventiquattro diverse fisiologie in base allo stato mentale e quindi al comportamento da esso derivante. Le fisiologie ildegardiane rappresentano altrettante forme patologiche in cui è possibile ritrovare sia disturbi mentali e comportamentali, sia forme neurodegenerative come, ad esempio, il male "caduco" o epilessia.⁷⁹ [162]

3.2.2.1 Immunità sesso-genere specifica

Le donne sono in grado di attivare risposte immunitarie sia umorali (mediate da anticorpi) che cellulari (mediate dai linfociti) più forti rispetto agli uomini. La maggior risposta immunitaria della donna rispetto all'uomo rende la prima più facilmente soggetta a patologie autoimmuni. Gli ormoni sessuali modulano la risposta immunitaria sia innata che acquisita legandosi a specifici recettori sia cellulari che di membrana presenti sulle cellule del sistema immunitario. Il cromosoma X contiene molti geni coinvolti nella risposta immunitaria. La sovraespressione del cromosoma X e dei geni ad esso correlati, può influenzare la risposta immunitaria in modo dipendente dal sesso. Infine, la presenza di un secondo cromosoma X nelle femmine può influenzare i livelli di espressione dei miRNA, (piccoli RNA codificanti, coinvolti nella trascrizione genica e modulati dagli estrogeni). Poiché i miRNA sono fondamentali per lo sviluppo, la differenziazione e la funzione di cellule immunitarie sia innate che adattative, la disregolazione della loro espressione può contribuire allo sviluppo delle malattie autoimmuni con una maggior incidenza nelle donne.

⁷⁸ In riferimento a questo è interessante la descrizione che Ildegarda fornisce sul temperamento della persona più facilmente soggetta a patologie autoimmuni: «Chi impallidisce, quando è mosso dall'ira, è fatto in modo tale che in lui viene eccitata la malinconia, che però non muove il suo sangue, ma turba lentamente i suoi umori, sì da esserne raffreddato, al punto che le sue forze vengono annientate e indebolite, ed egli impallidisce in volto, celando l'ira. E, tuttavia, sorge in lui la cattiva volontà di un'aspra vendetta, che perdura; e non gli vale, quindi, trattenersi dal dare sfogo alla sua ira». In questo passo Ildegarda descrive il carattere Alessitimico del soggetto predisposto a forme patologiche autoaggressive. Nel trattenerne le sue emozioni (ira), diventa stanco e freddo. La fatica è un sintomo spesso associato a patologie autoimmuni.

⁷⁹ Il mal caduco o epilessia viene così descritto da Ildegarda: «Quando gli umori interni all'uomo, messi in agitazione da un movimento irregolare, toccano le vene del fegato, come si è detto, la sua umidità diminuisce e si riduce anche l'umidità del petto. Perciò fanno ammalare l'uomo disseccandolo, e il flegma in costui diventa arido e velenoso, e in questa condizione sale al cervello e produce dolore alla testa e agli occhi, e il midollo marcisce nelle ossa; per questo talvolta quell'uomo si ammala di mal caduco a luna calante.»

In generale il sesso femminile presenta una risposta innata e adattativa più forte del sesso maschile. [163] I fattori responsabili di questa diversità hanno sia un'origine biologica (differenze a livello dei cromosomi, degli organi riproduttivi e del livello degli steroidi sessuali), definita "sesso-specifica" che cause riconducibili a fattori psicosociali, culturali, economici riferibili alla differenza "genere-specifica".³¹ Le donne sono in grado di attivare risposte immunitarie sia umorali (mediate da anticorpi), che cellulari (mediate dai linfociti) più forti rispetto agli uomini. In particolare, nelle donne è stata descritta una più efficace fagocitosi e presentazione antigenica, una più forte produzione di citochine in risposta alle infezioni, un più alto numero assoluto di linfociti T e più alti livelli di anticorpi circolanti sia a livello basale sia dopo stimolazione (per esempio in seguito a vaccinazione). La maggiore attivazione della risposta immunitaria può, però, costituire un'arma a doppio taglio perché rende le donne più resistenti alle infezioni, ma più suscettibili a malattie mediate dal sistema immunitario quali le malattie autoimmuni. [159]

Gli ormoni sessuali nella risposta immunitaria

Gli ormoni come gli androgeni, il progesterone, la prolattina e gli estrogeni sono regolatori fondamentali della risposta immunitaria. [164] Legandosi ai loro specifici recettori, sono capaci di attivare e disattivare una serie di segnali all'interno della cellula in grado di modificare il fenotipo e la funzionalità cellulare. Gli ormoni sessuali hanno un ruolo importante nelle differenze fisiopatologiche a livello cellulare: modulano la risposta immunitaria innata e acquisita attraverso l'interazione con specifici recettori, sia intracellulari che di membrana, espressi dalle cellule del sistema immunitario e interferiscono con la trascrizione di specifici geni che regolano la risposta immunitaria.³³ In generale, gli estrogeni attivano la risposta umorale e la produzione di anticorpi sia a concentrazioni basse (per esempio quelle osservate durante la fase luteinizzante del ciclo mestruale) che alte (quelle osservate in gravidanza, ma anche durante il picco peri-ovulatorio del ciclo mestruale). Gli estrogeni a basse concentrazioni sono in grado di indurre una risposta immunitaria cellulare e pro-infiammatoria, mentre quando sono presenti a elevate concentrazioni, attivano una risposta antinfiammatoria e immunosoppressiva. Il progesterone e gli androgeni, in generale, hanno, invece, effetti immunosoppressivi e antinfiammatori. Il caso degli estrogeni è paradigmatico di come i "segnali" ormonali, steroidei o proteici, possano determinare l'omeostasi di un tessuto. I recettori ormonali sono presenti, a quanto ad oggi si sappia, sia in cellule XX che XY ed è quindi il microambiente maschile o femminile che influenza la loro attività. [159]

Cromosomi sessuali nella risposta immunitaria

Il cromosoma X contiene molti geni coinvolti nella risposta immunitaria: codifica diversi geni immuno-correlati, come il ligando CD40, il recettore delle chemochine CXCR3, la N-acetilglucosamina transferasi Olinked, forkhead box-3(FOXP3), recettore toll-like (TLR)7, TLR8, recettore Interleuchina 2 (IL-2) gamma, tirosina-proteina chinasi BTK e il recettore dell' IL-9. La sovraespressione del cromosoma X

e dei geni ad esso correlati, (dovuta alla sua parziale inattivazione, come descritto in precedenza), può influenzare la risposta immunitaria in modo dipendente dal sesso. [164] È interessante notare che la presenza di due o più cromosomi X nell'uomo (sindrome di Klinefelter) si associa a un rischio maggiore di sviluppare malattie autoimmuni tipicamente femminili quali il *lupus eritematoso sistemico* (LES) rispetto alla popolazione maschile generale, mentre l'assenza, totale o parziale del cromosoma X nelle donne (*sindrome di Turner*), si associa a un rischio inferiore di sviluppare il LES rispetto alla popolazione femminile generale. Le malattie autoimmuni hanno quindi in genere una maggiore prevalenza nelle donne rispetto agli uomini e sono considerate tra le principali cause di disabilità per il sesso femminile. In particolare, a tale riguardo, una forte disparità di genere si osserva in alcune malattie come la *sindrome di Sjogren*, il già citato *lupus eritematoso sistemico* (LES), le malattie autoimmuni della tiroide e la *sclerodermia* che presentano una frequenza 7-10 volte più elevata nelle donne rispetto agli uomini. Nel *diabete mellito di tipo 2*, in continuo aumento, (DM2) le differenze di sesso e genere sono clinicamente importanti. Il DM2 è più frequentemente diagnosticato a un'età e un indice di massa corporea più bassi negli uomini; tuttavia, il fattore di rischio più importante, che è l'obesità, è più comune nelle donne. Le diversità in biologia, cultura, stile di vita, ambiente e stato socioeconomico influiscono sulle differenze tra maschi e femmine in termini di predisposizione, sviluppo e presentazione clinica. Sia i fattori biologici che quelli psicosociali sono responsabili delle differenze di sesso e genere nel rischio e nell'esito del diabete. Nel complesso, lo stress psicosociale sembra avere un impatto maggiore sulle donne piuttosto che sugli uomini e le complicanze associate al diabete come le malattie cardiovascolari, hanno un'incidenza diversa tra uomo e donna [165]. Meno significativa, anche se sempre a svantaggio delle donne, è la prevalenza di malattie quali l'*artrite reumatoide* (RA), la *sclerosi multipla* e la *miastenia grave*, che sono 2-3-volte più frequenti nelle donne rispetto agli uomini. Altre malattie sempre ad eziologia autoimmune, quali malattie infiammatorie intestinali e diabete di tipo 1, non presentano importanti differenze legate al sesso per quanto riguarda la loro prevalenza. [159]

Immunità e differenze sesso-specifiche nell'espressione dei microRNA

I microRNA (o miRNA) sono piccoli RNA non codificanti coinvolti nella regolazione post-trascrizionale di circa il 70% dei geni codificanti. [163] Nei maschi e nelle femmine l'espressione di microRNA è differente sia a causa di differenze ormonali (l'espressione di molti microRNA è regolata dagli estrogeni) che genetiche. Il cromosoma X mostra infatti un'elevata densità di microRNA, due volte superiore a quello degli autosomi⁸⁰, codificando 113 microRNA ovvero il 10% di tutti i microRNA, mentre il cromosoma Y ne codifica solo quattro [163] L'espressione e la funzione dei microRNA sono essenziali per lo sviluppo di diversi sistemi fisiologici e il mantenimento dell'omeostasi cellulare. [163] Poiché i miRNA

⁸⁰ Autosoma: qualunque cromosoma che non sia un cromosoma sessuale. Una cellula diploide ha due copie di ciascun autosoma. www.treccani.it

sono fondamentali per lo sviluppo, la differenziazione e la funzione di cellule immunitarie sia innate che adattative, la disregolazione della loro espressione può contribuire allo sviluppo delle malattie autoimmuni [166]. È stato riferito che i miRNA sono espressi in modo differenziale nei maschi e nelle femmine sia nei tessuti gonadici che non gonadici, ma non è ancora chiaro cosa guidi questo differenziale. Sebbene non sia nota la funzione della maggior parte dei miRNA legati all'X, ci sarebbero evidenze che alcuni di essi svolgono un ruolo nell'immunità o autoimmunità. [167, 168] La presenza di un secondo cromosoma X nelle femmine può influenzare i livelli di espressione dei miRNA e questo può essere cruciale per lo sviluppo dell'autoimmunità da parte femminile. È interessante notare che l'estradiolo (E2) può regolare l'espressione di miRNA in diversi tipi di cellule e tessuti, con meccanismi d'azione sia genomici che non genomici [169], mentre i miRNA regolano il segnale E2-dipendente interagendo con proteine e molecole di segnale coinvolte nei processi mediati dagli estrogeni.³⁹ L'esplorazione dei miRNA nel contesto dei disordini autoimmuni legati al sesso, può fornire nuove informazioni sulla patogenesi della malattia e portare all'identificazione di nuovi bersagli terapeutici.

Il microbioma nell'immunità sesso specifica

Anche il microbioma⁸¹ contribuisce alle differenze delle risposte immunitarie tra uomo e donna. Parlerò nello specifico di questo sistema nei prossimi paragrafi ma in questa parte della discussione è importante ricordare che un microbioma perturbato – in stato di disbiosi – contribuisce a vari processi patologici, tra cui infiammazione e diabete. Il sesso influenza il microbioma dell'ospite al di fuori del tratto riproduttivo, che probabilmente coinvolge ormoni steroidei sessuali. [170, 171] È stato recentemente evidenziato che l'insieme di microrganismi simbiotici che si trovano nel tubo digerente presentano un dimorfismo legato al sesso. Da una parte è stato dimostrato che gli ormoni sessuali sono in grado di modificare la composizione del microbiota⁴⁸ intestinale e dall'altra il microbiota intestinale stesso influenza i livelli ormonali dell'ospite mediante la produzione di enzimi coinvolti nella sintesi degli ormoni sessuali (per esempio l'enzima che media la conversione dei glucocorticoidi in androgeni). La dieta ha una influenza sesso-specifica sul microbiota contribuendo a determinare la differenza tra uomini e donne nel processo disbiotico e nelle malattie ad esso associate e quindi alla necessità di una cura sesso-specifica. [172] Il microbiota, la nutrizione, l'esposizione a microrganismi (per tipologia di lavoro e stile di vita), la cultura e l'età sono fattori genere-specifici in grado di contribuire alla diversa incidenza delle malattie immunitarie e soprattutto autoimmunitarie nell'uomo e nella donna.

3.2.2.2 Differenze di sesso nelle malattie neurodegenerative

Gli studi epidemiologici evidenziano che le donne sono a maggior rischio di demenza rispetto ai maschi, con un'incidenza due volte maggiore di Alzheimer. La suscettibilità genetica e le dinamiche

⁸¹ Per la differenza tra microbiota e microbioma vedi nota 99.

intellettuali, sociali, psicosociali possono influenzare in modo differenziale l'insorgenza e la progressione del declino cognitivo tra i sessi. Una delle principali cause della diversa espressione della malattia di Alzheimer (AD) è stata individuata negli ormoni sessuali. Gli estrogeni endogeni hanno un'azione protettiva verso la malattia di Alzheimer, agendo a diversi livelli come nella perfusione cerebrale e aumentando la formazione delle connessioni sinaptiche. Con l'invecchiamento si assiste a una riduzione degli ormoni sessuali con un calo dei livelli di testosterone più graduale nell'uomo rispetto alla riduzione più rapida di 17β estradiolo e progesterone nella donna: tale comportamento potrebbe essere alla base delle disparità riscontrate tra i sessi. Tra i fattori ambientali vanno considerate l'educazione scolastica, l'attività lavorativa, la dieta e l'esercizio fisico fortemente influenzati dagli aspetti sociali legati all'identità di genere.

Nelle malattie neurologiche e neurodegenerative esistono differenze legate al sesso e gli studi epidemiologici confermano chiaramente che sia la frequenza che la manifestazione dei sintomi hanno un comportamento dimorfico. [161] Gli esempi più evidenti e ormai confermati dalla ricerca, sono la sclerosi multipla, la malattia di Alzheimer e la malattia di Parkinson, le prime due con una netta prevalenza nel sesso femminile, l'ultima più frequente negli uomini. [173] I disturbi neurologici e neurodegenerativi sono caratterizzati da differenti fenotipi clinici, patogenesi e progressione clinica, ma condividono comunque modelli comuni come il ruolo di specifici fattori genetici, l'impatto degli ormoni gonadici e il ruolo dei processi e dei mediatori neuro-infiammatori. Complessivamente, gli studi epidemiologici evidenziano che le donne sono a maggior rischio di demenza rispetto ai maschi, con un rischio due volte maggiore di AD, [174, 175, 176] e, sebbene il rischio di demenza vascolare - il secondo tipo più comune di demenza che rappresenta 15-20 % dei casi [177] - è inferiore rispetto ai maschi, le femmine presentano un fenotipo clinico più grave [178]. La maggiore aspettativa di vita delle femmine rispetto ai maschi rende comunque difficile trovare chiare associazioni con l'aumento del rischio vissuto dalle femmine, che può anche essere influenzato da fattori aggiuntivi come l'accesso all'istruzione e lo status sociale o economico [179]. Gli studi di risonanza magnetica evidenziano che gli uomini presentano mediamente amigdala e talamo di maggiori dimensioni, mentre nelle donne l'ippocampo appare più sviluppato.⁸² Anche i sistemi di connessione dell'encefalo, denominati connettomi, sono profondamente diversi nei due sessi: i cervelli maschili sono impostati per una comunicazione intra-emisferica mentre quelli femminili interemisferica. [180] Sono inoltre state documentate differenze sesso-dipendenti anche nel metabolismo cellulare del cervello, ad esempio nel glucosio. [15] Tali osservazioni suggeriscono che il cervello maschile in età adulta sia strutturato per facilitare la connessione tra percezione e attività motoria coordinata, mentre il cervello femminile per facilitare la comunicazione tra processi analitici e intuitivi. Questi dati strutturali trovano parallelismi nelle analisi delle performance cognitive. I due sessi mostrano sottili ma significative differenze, ad esempio i maschi adulti mostrano mediamente una miglior risposta nei test di memoria spaziale, [181] mentre le femmine eccellono

⁸² Le differenze sesso-genere specifiche nel cervello verranno approfondite successivamente trattando gli estrogeni.

nelle risposte ai test di fluency verbale e localizzazione degli oggetti. Nella donna queste risposte sono ulteriormente modulate dallo stato ormonale legato al ciclo mestruale e, eventualmente, all'attività dei farmaci estroprogestinici. Accanto agli aspetti biologici, anche le influenze ambientali genere-dipendenti vengono a modulare le attività cognitive, come evidenzierò trattando, di seguito, la patologia di Alzheimer.

Differenze sesso-specifiche nel morbo di Alzheimer

Il morbo di Alzheimer (AD) è una malattia neurodegenerativa multifattoriale ed è la principale forma di demenza che colpisce i pazienti, rappresentando fino all'80% di tutti i casi in cui i fattori sessuali, genetici, intellettuali e psicosociali potrebbero svolgere un ruolo nel favorire il declino dei processi cognitivi [182]. È interessante notare che la suscettibilità genetica e le dinamiche intellettuali, sociali, psicosociali possono influenzare in modo differenziale l'insorgenza e la progressione del declino cognitivo, con effetti cruciali sul tempo della diagnosi, sulla prognosi e sull'efficacia degli approcci terapeutici [179].

Fattori genetici nella malattia di Alzheimer

Sono stati identificati diversi fattori genetici che contribuiscono al rischio di AD, comprese mutazioni genetiche, varianti di splicing⁸³ o polimorfismi a singolo nucleotide⁸⁴ (SNP) [183]. Tra i più importanti fattori genetici coinvolti nell'AD, l'allele ε4 del gene Apolipoprotein E (APOE) è stato studiato a fondo ed è ora ampiamente riconosciuto come il fattore genetico più forte nella determinazione del rischio di AD nella forma comune a esordio tardivo [184]. Ora sta emergendo anche il suo coinvolgimento in altre forme di demenza [185, 186, 187, 188]. Il grado di atrofia cerebrale appare più veloce nel sesso femminile e si correla con i dati biologici e genetici (concentrazioni di proteina Tau⁸⁵ nel liquor e polimorfismo genetico di APOE). [159] L'APOE agisce come un trasportatore di colesterolo e beta amiloide tra le cellule del sistema nervoso centrale e la barriera ematoencefalica. L'allele ε4 del gene APOE è il principale fattore di rischio genetico per la malattia di Alzheimer a insorgenza tardiva: soggetti portatori di ε4 sono esposti a un maggiore rischio di malattia e a una insorgenza anticipata. [159] Studi epidemiologici longitudinali e metanalisi di dati condotti in popolazioni diverse hanno potuto evidenziare che nel sesso femminile il rischio conferito da ε4 è molto maggiore rispetto a quello maschile, evidenziabile morfologicamente a vari livelli; donne con

⁸³ Splicing: processo di rimozione degli introni da un RNA messaggero immaturo (pre-mRNA) e successiva fusione degli esoni per formare un RNA messaggero maturo. www.treccani.it

⁸⁴ Polimorfismi a singolo nucleotide: tipo di polimorfismo genetico nel quale un determinato gene presenta, in individui diversi, variazioni di sequenza che frequentemente sono a carico di una singola base della catena polinucleotidica. La presenza di SNP in un determinato gene può modificare la struttura, il livello di espressione o la funzionalità della proteina codificata, rendendola unica per quell'individuo. www.treccani.it

⁸⁵ Tau è la principale proteina associata ai microtubuli (MAP) di un neurone maturo. Nella malattia di Alzheimer ci sono grovigli neurofibrillari intraneuronali composti dalla proteina tau associata ai microtubuli (MAPT). Gli aggregati sono il prodromo della malattia di Alzheimer.

$\epsilon 4$ mostrano uno spessore corticale inferiore rispetto al corrispondente maschile, volumi ippocampali inferiori e livelli di proteina Tau liquorale superiori.

Ormoni sessuali nel morbo di Alzheimer

Una delle principali cause della diversa espressione della malattia è stata individuata negli ormoni sessuali. Essi esercitano un effetto neurotrofico nel corso di tutta l'esistenza dell'individuo. Gli estrogeni endogeni hanno un'azione protettiva verso la malattia di Alzheimer agendo a diversi livelli: migliorano la perfusione cerebrale e il metabolismo del glucosio, aumentano la formazione delle connessioni sinaptiche e aumentano le concentrazioni di acetilcolina a livello dell'ippocampo. [159] Con l'invecchiamento si assiste a una riduzione degli ormoni sessuali. Nell'uomo la riduzione del testosterone è molto graduale mentre nella donna, dopo la menopausa, la riduzione di 17-beta estradiolo e progesterone è rapida. Questo probabilmente rappresenta un fattore rilevante alla base delle disparità riscontrate. A questo proposito, è stato riportato che diversi genotipi APOE rispondono in modo diverso al trattamento sostitutivo con estrogeni. Le femmine portatrici dell'allele APOE- $\epsilon 4$ hanno mostrato il peggior declino cognitivo rispetto alle femmine APOE- $\epsilon 4$ non trattate, mentre le femmine APOE- $\epsilon 2/3$ hanno riportato miglioramenti clinici durante la terapia sostitutiva con estrogeni [189, 190]. Di conseguenza, è stato recentemente suggerito che diversi meccanismi, che vanno dalle interazioni tra i recettori degli estrogeni e APOE ai cambiamenti metabolici mediati dagli estrogeni, potrebbero influenzare in modo differenziale le femmine portatrici di APOE [191]. I livelli di estrogeni e le terapie sostitutive a base di estrogeni (comprese le terapie di transizione di genere), dovranno essere attentamente considerati alla luce dello stato di portatore di APOE per prevenire disturbi cerebrali indesiderati e declino cognitivo.

Interazioni gene/ambiente e gene/gene nell'Alzheimer

Le interazioni gene-gene e gene-ambiente nell'AD contribuiscono in modo significativo al diverso rischio in specifici gruppi di pazienti. A questo proposito, l'AD e altri tipi di deterioramento cognitivo condividono lo squilibrio/alterazione dell'omeostasi del ferro e dei lipidi coinvolti nelle differenze di sesso riportate. [161] L'accumulo di ferro e colesterolo ha una forte influenza sull'AD. Di conseguenza, le varianti geniche associate potrebbero essere candidate allettanti per la valutazione del rischio e della progressione della malattia. È stato riscontrato che anche tra le altre malattie cognitive comuni, i maschi mostravano livelli di ferro periferico significativamente più elevati rispetto alle femmine. Al contrario, tra i pazienti con AD, le femmine hanno raggiunto i livelli maschili, suggerendo che il gene APOE potrebbe essere il determinante chiave nei processi di deposito di ferro nel cervello, contribuendo così in modo diverso al declino cognitivo nei due sessi. [192] Sebbene l'accumulo/deposizione di peptidi beta-amiloide ($A\beta$) e grovigli neurofibrillari siano i principali segni distintivi dell'AD, i marker neuro infiammatori stanno ricevendo una crescente attenzione come mediatori diretti della malattia e come

potenziali fattori modulatori in grado di sinergizzare con le vie dell'A β e nel guidare la progressione della malattia [193].

Tra i fattori ambientali vanno considerate l'educazione scolastica, l'attività lavorativa, la dieta e l'esercizio fisico, fortemente influenzati dagli aspetti sociali legati all'identità di genere. [159] Bassi livelli di scolarità e attività lavorative più semplici si associano in modo significativo con un maggiore rischio di malattia di Alzheimer. Gli stili di vita di tipo intellettuale (che implicano educazione scolastica, occupazione lavorativa e attività intellettuali) spiegano oltre 10% della variabilità nelle performance cognitive. Tutti questi fattori sono connessi al concetto di "riserva cognitiva". [159] Il meccanismo per cui persone con bassa educazione sono più esposte al rischio di malattia è legato a una ridotta riserva cognitiva. Le donne anziane di oggi hanno in genere una inferiore riserva cognitiva rispetto ai maschi, principalmente a causa delle minori possibilità di accedere all'educazione scolastica e di ottenere lavori qualificati nel secolo scorso. In conclusione, la comprensione delle basi molecolari delle differenze di sesso, osservate nei disturbi neurologici, migliorerebbe includendo animali sia femmine che maschi in studi preclinici focalizzati nelle indagini sui cambiamenti OMICS cerebrali. [194] Il riconoscimento che fattori biologici e genetici possono essere responsabili dell'aumento del rischio legato al sesso non rende la demenza o l'AD una malattia sesso-specifica, ma richiede piuttosto nuove indagini e studi farmacologici orientati al sesso/genere.

Le malattie immunitarie e quelle neurodegenerative sono solo alcuni degli esempi in cui è stata rilevata la differenza sesso-genere specifica nel processo patogenetico. Partendo da queste conferme indagherò ora il ruolo degli ormoni e in particolare degli ormoni sessuali nella lettura della complessità della relazione organismo-ambiente e quindi il loro ruolo nell'insorgenza della malattia cronica e nel suo sviluppo.

3.2.3 La differenza sesso-genere specifica nella lettura della complessità del processo patogenetico

Gli ormoni sessuali e gli estrogeni in particolare, intervengono sia nel definire le differenze biologiche che quelle relative al genere poiché sono coinvolti in molteplici funzioni cerebrali legate al comportamento e nella risposta agli stimoli stressogeni, anche attraverso un'attività di mediazione epigenetica. Si può ipotizzare, pertanto, che gli estrogeni possano essere identificati come interfaccia biodinamica per la lettura della complessità della relazione organismo-ambiente. Un'interfaccia è una struttura basata su processi naturali in grado di modificarsi in risposta ai sistemi interagenti pur conservando una propria autonomia. Per confermare l'ipotesi di partenza relativamente al ruolo di interfaccia degli estrogeni, verrà indagata la loro azione a livello dell'asse HPA, nel fegato, nell'intestino e certamente nel cervello, organo relazionale incorporato nelle interazioni significative di un essere vivente con il suo ambiente.

Gran parte della variabilità di sesso e genere si basa sull'ambiente ormonale. Le risposte tipiche agli ormoni steroidei spaziano dall'organizzazione cellulare durante lo sviluppo prenatale alla risposta genomica, recettoriale e all'attivazione

neurochimica nel corso della vita. Gli ormoni sessuali sono coinvolti in molteplici funzioni cerebrali soprattutto legate al comportamento e ai fenomeni di neurogenesi e plasticità cerebrale. L'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi interagisce con l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene ed è quindi coinvolto nella modulazione del comportamento e di tutti quei fattori che partecipano peculiarmente alle differenze genere-specifiche. I cambiamenti dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi intervengono nella patogenesi di numerose malattie quali la sindrome dell'ovaio policistico, l'aumento di disturbi cardiometabolici e di malattie cardiovascolari. Il menarca precoce è un fattore di rischio per il cancro al seno, malattie cardiovascolari, depressione, disturbi comportamentali, diabete e mortalità per tutte le cause. L'alterazione dei tempi puberali nelle ragazze e nei ragazzi è associata a rischi di cancro, disturbi cardiometabolici e comportamentali. Allo stesso modo l'anticipo della menopausa è associato a un'aumentata incidenza di malattie cardiovascolari (CVD), depressione, osteoporosi, demenza e altri disturbi dell'invecchiamento. Al contrario, gli estrogeni endogeni nelle donne in età riproduttiva ottimizzano la salute vascolare e il metabolismo lipidico, proteggendo le donne dalle malattie cardiovascolari. Molte malattie endocrine (come è stato precedentemente discusso), tra cui quelle autoimmuni e neurodegenerative sono preponderanti nella donna rispetto all'uomo.

3.2.3.1 Gli estrogeni nell'interazione dinamica e multilivello tra organismo e ambiente

A fronte di quanto descritto finora e coerentemente con l'obiettivo di questo lavoro di ricerca, indagherò nello specifico gli estrogeni e più specificamente, la loro possibile funzione quali mediatori della relazione organismo-ambiente per una lettura della complessità del processo patogenetico che possa tener conto sia dei fattori biologici legati al sesso che di quelli più specificamente riferiti al genere e quindi all'interazione organismo-ambiente. Se è più semplice individuare fattori biologici sesso-specifici per indagare l'impatto delle differenze sessuali nella patogenesi, il decorso e la cura delle patologie croniche, non altrettanto lo è identificare fattori in grado di inglobare sia differenze biologiche che differenze legate all'individualità ovvero alla modalità con cui ogni persona sviluppa il *proprio essere uomo e donna nel mondo* (differenze di genere). A questo livello, infatti, intervengono variabili più difficilmente misurabili e comunque importanti (come ho evidenziato negli esempi precedenti), nello sviluppo della malattia. È dunque interessante indagare se gli estrogeni possano permettere di leggere un tale grado di complessità e di interazione multilivello tra organismo e ambiente svolgendo il ruolo di *interfaccia biodinamica*.

L'interazione tra sistemi complessi non può avvenire direttamente attraverso un processo causa-effetto, ma mediante interfacce che nel contesto dell'interazione organismo-ambiente includono necessariamente l'incorporazione di processi complessi derivati sia dalla fisiologia dell'ospite che dall'ambiente. L'interfaccia è

necessariamente dinamica e basata su processi naturali, ma la sua operatività è indipendente da quella dei sistemi interagenti: può, dunque, e anzi deve essere oggetto di indagine poiché la sua modifica non è paragonabile a quella dei sistemi interagenti presi singolarmente. Tornando agli estrogeni e ipotizzando che possano svolgere un ruolo di interfaccia biodinamica, indagherò in modo particolare la loro funzione nel definire e nel modulare le risposte emotive e comportamentali in grado di incidere sia sugli aspetti biologici che su quelli genere-specifici. Ancor più specificamente indagherò l'azione degli estrogeni a livello di quegli organi o sistemi che possono essere considerati "sistemi aperti"[195] ovvero in grado di subire alterazioni in risposta a sollecitazioni esterne, fungendo, essi stessi, da sistemi "fluidi" di mediazione tra organismo e ambiente. Approfondirò, quindi, l'asse dello stress o asse Ipotalamo-ipofisi-surrene, il fegato e il microbioma/microbiota intestinale.

La valutazione sul ruolo degli estrogeni nel mediare l'interazione tra organismo e ambiente non può prescindere, inoltre, dal valutarne l'azione nell'organo di mediazione fondamentale: il cervello. La relazione fra uomo e ambiente, percipiente e percepito, viene tradotta nel connettoma, inteso come la totalità delle connessioni tra neuroni del sistema nervoso. [196] Il connettoma rappresenta un'architettura che ci differenzia come individui anche nel caso di gemelli identici, perché i connettomi si modificano nel corso della vita a seconda delle esperienze e degli accadimenti che per ognuno saranno diversi. [196] La relazione uomo-ambiente è diversa per ciascun individuo in quanto sintesi delle relazioni dinamiche tra cervello, corpo e ambiente, che contribuiscono così a definire la soggettività personale, che, a sua volta, interesserà anche il processo patogenetico. Dal momento che il cervello è, in definitiva, un organo relazionale incorporato nelle interazioni significative di un essere vivente con il suo ambiente, l'interfaccia che intendo definire deve necessariamente interagire con il cervello stesso come fanno, in effetti, gli estrogeni per la loro azione nelle aree del cervello interessate nel controllo dell'umore, dello stato mentale, della cognizione, delle emozioni e del comportamento. [197] Tuttavia, prima di descrivere gli estrogeni, al fine di comprenderne più profondamente il ruolo, parlerò degli ormoni quali mediatori fondamentali della relazione organismo-ambiente. [198]

3.3 Gli ormoni quali mediatori della relazione organismo-ambiente

3.3.1 Gli ormoni

Gli ormoni sono fattori biochimici presenti nel sangue in grado di esercitare effetti anche molto lontani dalla sede di produzione. La scoperta di ormoni steroidei nelle aree cerebrali in particolare nell'ippocampo ha permesso una più profonda comprensione dei processi legati alla risposta allo stress. Per conservare l'omeostasi il nostro corpo attiva la secrezione ormonale e attiva il sistema nervoso autonomo e centrale. Vengono rilasciati mediatori come il cortisolo, l'adrenalina, fattori immunitari e metabolici che sono "accesi" sia in situazioni di eustress che in quella di distress. Gli stessi mediatori che ci permettono di adattarci agli stimoli stressogeni vanno a stimolare anche

processi di rimodellamento cerebrale. Gli ormoni steroidei Testosterone, Estrogeni, Progesterone e i neuropeptidi Vasopressina e Ossitocina intervengono sulle regioni corticali e sottocorticali, implicate nell'elaborazione emotiva e cognitiva.

L'Endocrinologia è tradizionalmente [199] definita come lo studio dei fattori biochimici presenti nel sangue che agiscono su tessuti bersaglio anche lontani rispetto alla sorgente tissutale del fattore biochimico stesso. Tali fattori, o più specificamente gli ormoni, possono produrre innumerevoli effetti sui tessuti bersaglio: da quelli più locali e istantanei, a quelli più sistemici in grado di generare modifiche che durano tutta una vita. Il livello di azione e grado di influenza sulle funzioni organiche da parte degli ormoni è dettato, a monte, dal tempo e dalla quantità con cui sono rilasciati nel sistema circolatorio e a valle, dai diversi meccanismi cellulari attraverso i quali gli ormoni possono influenzare la funzione cellulare e tissutale. [199] La ricerca in ambito dell'endocrinologia comportamentale si è fin dall'inizio focalizzata sugli ormoni steroidei e la determinazione della loro quantità nel sangue. La scoperta dei recettori degli ormoni steroidei nelle regioni del cervello, dove esercitano un ruolo di mediazione fondamentale, ha ampliato il concetto di neuroendocrinologia per includere la comunicazione reciproca tra il cervello e il corpo, attraverso percorsi ormonali e neurali. La scoperta dei recettori degli steroidi surrenalici nell'ippocampo ha aperto la strada a una più profonda comprensione del significato di "stress" e ai concetti di allostasi, carico e sovraccarico allostatico.

3.3.2 Ormoni e stress

Lo stress è costantemente presente nell'esperienza quotidiana e definisce la risposta agli stimoli che l'organismo riceve continuamente attraverso la relazione con l'ambiente. Gli stimoli sono di varia natura e sono a loro volta influenzati dalla condizione psicologica, socioeconomica ed educativa dell'individuo. Lo stress si distingue in 'eustress' [200] e 'distress' [201]: il primo è una situazione positiva in cui l'individuo migliora la sua risposta cognitiva e di adattamento all'ambiente, il secondo è una situazione negativa che può essere tollerabile o tossica, fino a compromettere l'omeostasi interna. [202] L'omeostasi è uno stato di equilibrio fisiologico in cui l'organismo ha un corretto pH, giusta temperatura e grado di ossigenazione. Per conservare l'omeostasi il nostro corpo attiva la secrezione ormonale e attiva il sistema nervoso autonomo e centrale. Vengono rilasciati mediatori come il cortisolo, l'adrenalina, fattori immunitari e metabolici che sono "accesi" sia in situazioni di eustress che in quella di distress. I mediatori ci aiutano ad adattarci fin tanto che sono attivati in modo equilibrato ovvero si accendono al bisogno e si spengono quando la stimolazione o "sfida" è terminata. Quando ciò non accade possono causare alterazioni funzionali nel cervello e nel corpo. Questo vale anche quando i "mediatori" non sono prodotti in modo orchestrato ed equilibrato; ad esempio, per troppo o troppo poco cortisolo nell'asse ipotalamo-ipofisi surrene (HPA). Quando ciò accade e continua nel tempo, lo chiamiamo "carico allostatico" per fare riferimento all'usura del corpo, risultante dall'uso

eccessivo cronico e dallo squilibrio dei “mediatori”[202]. Tuttavia, ciò che influisce davvero sulla nostra salute e sul nostro benessere, sono le influenze sottili, graduali e a lungo termine, che riceviamo dal nostro ambiente sociale e fisico, che contribuiscono al carico allostatico e al sovraccarico attraverso gli stessi “mediatori” biologici che ci aiutano ad adattarci e mantenerci in vita, contribuendo anche a modellare il nostro cervello [155].

3.3.3 Ormoni, cervello e comportamento

Centrale, infatti, nel contribuire a mantenere l’omeostasi e a ridurre il carico allostatico ovvero lo stato di capacità adattativa a stimoli stressanti prolungati, è il ruolo del cervello che memorizza i ricordi di esperienze negative e positive. In effetti il cervello è un organo plastico e vulnerabile: è continuamente scolpito dalle esperienze e cambia la sua architettura e la sua funzione come parte del processo di “allostasi” che definisce la capacità di mantenere la stabilità dei sistemi fisiologici per mezzo del cambiamento. A lungo considerato un organo piuttosto statico e immutabile, fatta eccezione per la reattività elettrofisiologica come il potenziamento a lungo termine [203], il cervello è stato gradualmente riconosciuto come in grado di subire un ricablaggio dopo un danno cerebrale [204] e anche in grado di crescere e cambiare, come si vede dalla ramificazione dendritica, dall’angiogenesi e dalla proliferazione delle cellule gliali durante l’esperienza cumulativa [205].

Gli ormoni hanno un ruolo fondamentale nell’adattamento dell’individuo all’ambiente in cui può fluttuare in condizioni abiotiche e biotiche, sia a breve che a lungo termine. Inoltre, la variazione comportamentale, mediata dagli ormoni e influenzata dalla flessibilità individuale, è importante per adeguare il comportamento alle variazioni delle condizioni ambientali e sociali [206]. Con i nuovi strumenti di bioinformatica e la disponibilità di molti genomi animali, le ricerche hanno scoperto il modo in cui gli ormoni influenzano il trascrittoma cellulare, al fine di definire geni e reti geniche su cui gli ormoni agiscono per modificare la funzione e il comportamento cellulare [208]. Sin dai primi studi sul ruolo degli ormoni nella definizione e modifica del comportamento, sono stati prodotti molti lavori, per fornire prove dell’influenza degli ormoni sessuali steroidei, Testosterone (T), Estradiolo (E2) e Progesterone (P), nonché gli ormoni Ossitocina⁸⁶ (OXT) e Vasopressina ⁸⁷(AVP) sulle regioni corticali e sottocorticali, implicate nell’elaborazione emotiva e cognitiva [209, 210, 211]. Nella visione tradizionale, gli ormoni sono secreti dalle ghiandole corporee sotto il controllo di vari fattori rilasciati a livello cerebro-ipofisario. Recentemente la ricerca sugli ormoni steroidei sessuali e i neuropeptidi, ha ampliato questa visione delle azioni

⁸⁶ L’ossitocina è un ormone prodotto dall’ipotalamo e secreto dalla neuroipofisi. Svolge un’azione fondamentale durante il travaglio e il parto e svolge funzioni nella regolazione del comportamento sociale dove favorisce le relazioni e la cooperazione

⁸⁷ La vasopressina, o ormone antidiuretico (ADH) o diuretina, è una sostanza di natura peptidica secreta dall’ipofisi_posteriore, ma prodotta principalmente a livello ipotalamico. Interviene nella regolazione del volume plasmatico

ormonali e del ruolo che gli ormoni giocano nel sistema nervoso centrale (SNC), influenzando lo sviluppo dei circuiti neuronali, i comportamenti sesso-specifici e il dimorfismo sessuale nel cervello dei mammiferi, dal periodo fetale-neonatale fino alla pubertà e all'età adulta [213, 214]. T ed E2 sono entrambi principalmente sintetizzati in testicoli e ovaie di mammifero e hanno effetti sullo sviluppo e l'attivazione del SNC [215, 216]. T, sebbene in piccole quantità, viene secreto anche dalle ovaie nelle donne e dalle ghiandole surrenali in entrambi i sessi. Nelle donne in premenopausa, E2 è prodotto principalmente nelle ovaie, nel corpo luteo e nella placenta, sebbene una piccola, ma significativa, quantità di estrogeni può anche essere prodotta da organi non gonadici, come fegato, cuore, pelle e cervello [217]. Il progesterone è secreto principalmente dal corpo luteo e nell'ovaio durante la seconda metà del ciclo mestruale. La sintesi di OXT e AVP avviene principalmente nei nuclei sovraottici (SON) e nuclei paraventricolari (PVN) dell'ipotalamo, dove i neuroni magnocellulari proiettano all'ipofisi posteriore e rilasciano OXT e AVP nel flusso sanguigno per esercitare i loro effetti periferici. I neuroni parvocellulari nel PVN sintetizzano neuropeptidi che proiettano a diverse regioni bersaglio all'interno del SNC per esercitare effetti sinergici comportamentali e psicologici, portando alla coordinazione degli stati del cervello e del corpo [218]. Inoltre, una piccola porzione dei neuroni magnocellulari nell'ipotalamo proietta anche a varie regioni del SNC [219]. Gli ormoni e neuropeptidi, che erano i precedenti regolatori del comportamento sessuale in specie evoluzionistiche lontane, hanno acquisito un ruolo più ampio attraverso l'evoluzione dei mammiferi come, al pari, è aumentata l'importanza del comportamento dei genitori nei confronti della prole. Quindi, le semplici azioni di regolazione sessuale dell'OXT, AVP, T ed E2 si estendono gradualmente a comportamenti sociali più complessi [220], come il legame tra madri e neonati, [221, 222, 223, 224] il legame tra partner, [225] il riconoscimento sociale ed emotivo [226, 227, 228, 229, 230, 231] e l'aggressività tra conspecifici [232, 233].

3.4 Gli estrogeni e il loro recettore nella regolazione del comportamento sociale

L'azione degli estrogeni è controllata da due tipi di recettori (ER) chiamati ER α e ER β e interviene nello sviluppo e nella fisiologia di differenti sistemi di organi, da quello cardiovascolare a quello endocrino e nervoso, sia a livello cellulare che molecolare. La rete degli estrogeni svolge un ruolo cruciale nel sistema di regolazione principale del cervello esercitando effetti trofici strutturali e funzionali dalla prima fase di sviluppo, per tutta l'adolescenza e l'età adulta. Il recettore degli estrogeni (ER) è localizzato nelle regioni cerebrali che sono coinvolte nella regolazione emotiva e cognitiva. Gli ER sono essenziali per lo sviluppo del SNC regolando la proliferazione neuronale e gliale, la migrazione, la differenziazione, l'attivazione e l'apoptosi dei neuroni. Entrambe le isoforme ER α e ER β contribuiscono alla regolazione estrogenica del dimorfismo sessuale nello sviluppo del cervello e l'espressione sessuale tipica dei comportamenti sociali. Le capacità sociali tipicamente elevate degli esseri umani come la cooperazione, possono essere elaborate nel talamo attraverso la regolazione degli estrogeni. L'azione centrale degli estrogeni e degli androgeni nella regolazione del

comportamento sociale viene mediata anche da ossitocina (OT) e arginina vasopressina (AVP), neuropeptidi che influenzano il comportamento sociale in entrambi i sessi.

3.4.1 Gli estrogeni e il loro recettore

Gli estrogeni sono i principali ormoni sessuali femminili coinvolti sia nel sistema riproduttivo che in quello non riproduttivo. Gli estrogeni umani includono estrone, estriolo e 17 β -estradiolo (estradiolo o E2). Gli estrogeni svolgono un ruolo essenziale nello sviluppo e nella fisiologia di molti sistemi di organi, compreso quello cardiovascolare, riproduttivo, sistema endocrino, respiratorio e nervoso, solo per citarne alcuni.[234] L'azione degli estrogeni è controllata da due tipi principali di recettori (ER) chiamati ER α e ER β , codificati rispettivamente dai geni ESR1 e ESR2. ER α e ER β sono omologhi al 95% nel DNA dei loro domini di legame. Gli estrogeni possono attivare entrambi i recettori, ma gli effetti biologici possono essere diversi a causa delle differenze strutturali dei recettori ER α e ER β [235]. ER α è espresso principalmente nelle ghiandole mammarie, nell'utero, nell'ovaio, nell'osso, negli organi riproduttivi maschili, nella prostata, nel fegato e nei tessuti adiposi, mentre ER β si trova principalmente nell'utero, nel tessuto polmonare, nel sistema immunitario, nella prostata, nell'ovaio e nel colon [236, 234]. E2 può agire tramite ER sia attraverso la via genomica (o nucleare) che attraverso quella non genomica (o citoplasmatica). Questo porta a differenze negli eventi cellulari e molecolari, generando cambiamenti di espressione genica. Nella via di segnalazione genomica degli estrogeni, quando i recettori legati al ligando traslocano nel nucleo, agiscono come fattori di trascrizione per aumentare o diminuire la trascrizione genica attraverso il legame diretto con i recettori degli elementi di risposta agli estrogeni (EREs), nonché attraverso interazioni con promotori ERE-indipendenti [237]. Gli EREs sono stati identificati in diversi promotori genici e regioni regolatorie; tuttavia, è stato anche riportato che più di un terzo dei geni umani regolati dai recettori degli estrogeni non contengono EREs [238]. In definitiva, i prodotti dei geni regolati dagli estrogeni, intervengono in molti processi e programmi cellulari controllando l'apoptosi (morte cellulare programmata), [15] la modulazione dell'autofagia (un processo di citoprotezione), [161] della proliferazione e sopravvivenza cellulare. A loro volta questi programmi cellulari sono alla base della fisiologia e dei processi patologici. Sono ad esempio essenziali per l'omeostasi tissutale o per le funzionalità vasali o neuronali. [239]

3.4.2 Le funzioni degli estrogeni nel cervello

La rete degli estrogeni svolge un ruolo cruciale nel sistema di regolazione principale del cervello. Sotto l'influenza di questa rete, il cervello è in grado di rispondere in momenti appropriati per regolare il proprio metabolismo energetico, come avviene nell'asse estrogeno ovarico-neurale. La via di segnalazione intracellulare, i circuiti neurali e la disponibilità di energia possono essere tutti influenzati dai cambiamenti nella disponibilità di estrogeni e della sua rete recettoriale [240]. Gli estrogeni (E) (estrone, 17 β -estradiolo ed estriolo) esercitano effetti trofici strutturali e funzionali

nel cervello, dalla prima fase di sviluppo per tutta l'adolescenza e l'età adulta, sia attraverso la via dei recettori nucleari che attraverso quella dei recettori di membrana. È interessante notare che il recettore degli estrogeni (ER) è localizzato nelle regioni cerebrali che sono coinvolte nella regolazione emotiva e cognitiva. [241, 242, 216] Quando E lega le due isoforme (ER α e ER β), forma omo ed eterodimeri che legano il DNA a livello degli ERE all'interno della regione di regolazione della trascrizione di geni specifici, controllando la sintesi e il metabolismo di molti neurotrasmettitori e neuropeptidi, dei loro recettori e trasportatori. Gli ER sono essenziali per lo sviluppo del SNC, regolando la proliferazione neuronale e gliale, la migrazione, la differenziazione, l'attivazione e l'apoptosi dei neuroni [243]. Con l'uso di tecniche, come RT-PCR e dalle analisi Northernwestern blot, è stato riscontrato che molti geni sono regolati dagli estrogeni anche se, come detto, tra questi, solo un piccolo numero ha dimostrato di possedere ERE all'interno della regione di trascrizione. Nei mammiferi, questi geni includono: fattori di trascrizione⁸⁸; molecole di segnalazione intracellulare; enzimi; proteine secrete; ormoni; proteine di membrana; il fattore mitogeno TFF1⁸⁹[244] e la proteasi⁹⁰[245] CTSD. Questi geni si presume che medino direttamente varie azioni di E, sia in tessuti normali sia nel cancro e in altre malattie [246].

3.4.3 Estrogeni, cervello e comportamento

Esperimenti di *targeting* genetico nei ratti hanno dimostrato che ER α contribuisce alla regolazione dei comportamenti socio-sessuali in entrambi i sessi [247]. È noto che l'espressione del gene ER α è controllata da più promotori localizzati a monte del primo esone codificante.⁹¹ Nei ratti, la trascrizione del gene ER α dal promotore OB, che corrisponde al promotore C negli esseri umani e nei topi, è espressa nelle aree cerebrali coinvolte nei comportamenti socio sessuali, come il nucleo del letto della stria terminalis (BNST), l'area preottica mediale (MPOA), i nuclei ipotalamici e amigdaloidi, nonché la parte anteriore dell'ipofisi, ovaie e utero. Il livello di ER α è correlato con differenze del grado di espressione dei comportamenti socio-sessuali tra i sessi e tra individui dello stesso sesso [248]. Negli esseri umani, infatti, ER α nelle donne è maggiormente espresso nella banda diagonale di Broca e nel nucleo mammillare mediale, nel nucleo soprachiasmatico e nel nucleo ventromediale. Al contrario, negli uomini, i livelli di ER α sono più alti a livello del nucleo dimorfico dell'MPOA, nel nucleo paraventricolare e nella zona ipotalamica laterale. ER α è presente nei neuroni, astrociti, plesso coroideo e in altre cellule non neuronali con

⁸⁸ Proteina che si lega con specifiche sequenze di DNA regolando la trascrizione dei geni, ossia il processo attraverso il quale l'informazione genetica contenuta nel DNA viene trascritta in una molecola di RNA messaggero grazie all'enzima RNA-polimerasi II. www.treccani.it

⁸⁹ TFF1 è una piccola proteina secreta ricca di cisteina che viene spesso espressa nei tumori al seno sotto il controllo degli estrogeni.

⁹⁰ La CTSD (catepsina D) è una delle principali proteasi lisosomiali indispensabili per il mantenimento della proteostasi cellulare (omeostasi proteica) mediante il turnover dei substrati di endocitosi, fagocitosi e autofagia.

⁹¹ Esone: in genetica, il segmento di gene delle cellule eucariotiche che è trascritto nell'RNAm. Gli esoni, saldati tra loro, costituiscono l'informazione per l'intera proteina codificata dal gene. www.treccani.it

alcune aree caratterizzate da distribuzione dimorfica [249]. L'isoforma ER β è altamente espressa nel *claustrum*, nella corteccia cerebrale, nell'ippocampo e nell'amigdala centrale dove è responsabile, in una certa misura, degli effetti ansiolitici di E, svolgendo un ruolo di modulazione del livello di eccitazione. ER β fosforila e attiva proteine ovvero secondi messaggeri intracellulari e regola l'espressione proteica dei geni coinvolti nelle funzioni neurologiche. Promuove inoltre la neurogenesi, modula la regolazione neuroendocrina della risposta allo stress, conferisce neuro-protezione contro l'ischemia e l'infiammazione e riduce comportamenti simili all'ansia e alla depressione [250]. Nell'uomo, come dimostrato negli animali, entrambe le isoforme contribuiscono alla regolazione estrogenica del dimorfismo sessuale nello sviluppo del cervello e l'espressione sessuale tipica dei comportamenti sociali [251].

Un altro dato importante che conferma il ruolo degli estrogeni nella regolazione del comportamento socio-sessuale è legato alla presenza di aromatasi nel cervello. L'aromatasi è l'enzima che converte gli androgeni in estrogeni e la sua presenza è stata scoperta oltre che nelle gonadi, anche nelle aree cerebrali. Nei mammiferi come i roditori e i primati non umani, le regioni ricche di aromatasi sono l'ipotalamo e l'amigdala [252, 253, 254]. Nell'uomo anche il talamo contiene alte concentrazioni di aromatasi [255, 256, 257]. L'aromatasi nel cervello è stata correlata a diverse funzioni cerebrali, tra cui la plasticità sinaptica, la neurogenesi, la neuroprotezione e la regolazione dei comportamenti sessuali ed emotivi nei roditori. I topi knockout all'aromatasi mostrano comportamenti aggressivi alterati [258, 259, 260, 261], l'interruzione del comportamento sessuale [262, 261] e un atteggiamento depressivo [263]. Studi sul cervello umano *post mortem* hanno dimostrato una minore espressione di aromatasi nell'ipotalamo della malattia di Alzheimer [264] in pazienti depressi [265] e nella corteccia frontale dei pazienti con disturbo dello spettro autistico (ASD) [266, 267], rispetto alle stesse regioni cerebrali dei soggetti di controllo. È stata esaminata l'associazione tra aromatasi e aggressività negli animali [268] e studi sui roditori hanno suggerito che l'amigdala mediale è correlata all'aggressività [269, 270, 271]. Gli studi sull'uomo hanno mostrato un aumento dell'attivazione dell'amigdala correlata all'aggressività [272, 273] e una riduzione del volume dell'amigdala in volontari sani con tratto di aggressività più elevato [274]. I dati raccolti indicano che l'amigdala può essere una regione chiave nell'aggressività. Gli uomini mostrano una tendenza verso un'espressione di aromatasi relativamente più elevata in tutte le regioni del cervello rispetto alle femmine, ad eccezione dell'ipotalamo destro. Il motivo per cui gli uomini hanno più aromatasi nel cervello rispetto alle donne è dovuto alla necessità di compensare i più bassi livelli di estrogeni circolanti e all'importanza che essi rivestono a livello cerebrale poiché correlati alla regolazione del comportamento sessuale e delle emozioni, alla plasticità neurale e alla neuroprotezione. [275, 276, 277] Ci possono essere dunque associazioni tra aromatasi nel cervello e tratti di personalità e alcune delle associazioni possono differire tra i sessi, mentre altre sono probabilmente comuni a entrambi. L'alta concentrazione di aromatasi nel talamo è unica per gli

esseri umani, mentre scimmie, babbuini e ratti hanno un'elevata quantità di aromatasi nell'amigdala e nell'ipotalamo [253, 254, 278, 279, 280, 281]. Le capacità sociali tipicamente elevate degli esseri umani come la cooperazione, possono essere elaborate nel talamo attraverso la regolazione degli estrogeni.

Oltre all'associazione tra cooperazione e talamo, vi sono altri tipi di correlazione sesso-specifica tra regioni del cervello e tratti della personalità. Nelle donne sono state osservate associazioni sessuali specifiche nell'amigdala e nel nucleo sopraottico dell'ipotalamo (SON) e nel giro parietale inferiore. D'altra parte, sono state osservate associazioni specifiche per gli uomini nel giro cingolato anteriore, nel giro sopramarginale, nel nucleo caudato, nel ponte e nel mesencefalo. Il SON e l'amigdala destra hanno mostrato associazioni tra livelli di aromatasi e tratti femminili. Inoltre, il SON è noto per essere una regione in cui viene sintetizzata l'ossitocina [282]. La produzione di ossitocina è regolata dall'estradiolo [283]. La regolazione dell'ossitocina da parte dell'estradiolo può influenzare i tratti della personalità, dato che l'ossitocina è implicata nella suscettibilità allo stress, nelle emozioni, nella memoria e nell'interazione sociale [284].

3.4.5 L'azione degli estrogeni mediata da ossitocina, vasopressina e neurotrasmettitori

L'azione centrale degli estrogeni e degli androgeni nella regolazione del comportamento sociale viene mediata anche da ossitocina (OT) e arginina vasopressina (AVP) [285]. Sebbene i dati suggeriscano che AVP sia più coinvolta nell'espressione dei comportamenti sociali maschili mentre OT è essenziale per l'espressione di molti comportamenti sociali femminili [286], chiaramente questi neuropeptidi influenzano il comportamento sociale in entrambi i sessi. L'AVP periferico ha una funzione antidiuretica, mentre a livello centrale la sua attività è stata collegata a comportamenti di marcatura dell'olfatto, aggressività, comportamento genitoriale, di coppia, di legame e riconoscimento sociale nei maschi in una serie di specie di mammiferi [287]. Allo stesso modo OT ha effetti periferici sulla contrazione dell'utero durante il travaglio e nell'allattamento dopo la nascita, mentre la sua azione centrale influenza la cura materna, la formazione del legame di coppia, il riconoscimento sociale e la motivazione sociale nelle femmine in un certo numero di specie [288]. È importante dunque valutare come entrambi i neuropeptidi intervengono nell'influenzare il comportamento sociale anche se spesso governano lo stesso comportamento in sessi diversi. Gli studi sugli esseri umani hanno evidenziato collegamenti tra l'attività neuropeptidica nell'amigdala e l'espressione di emozioni complesse come l'amore, la paura e la fiducia. [227] I neuroni AVP che proiettano fibre al proencefalo sono più abbondanti nell'amigdala estesa (comprensiva di nucleo del letto della stria terminale, BNST, e dell'amigdala centrale, MeA) dei maschi rispetto alle femmine. Esprimendo sia ER che recettori degli androgeni (AR) [289], i neuroni che rilasciano AVP nell'amigdala estesa dei maschi sono controllati sia da testosterone che da E2, con una migliore

normalizzazione del rilascio rispetto ai due steroidi singoli. [290] Le popolazioni neuronali di OT e AVP all'interno delle aree limbico-ipotalamiche sono bersagli dell'estradiolo; ER β è colocalizzato con i neuroni AVP e OT nelle regioni parvocellulari dell'ipotalamo [291]. La famiglia di peptidi ossitocina/vasopressina è altamente conservata, con omologhi presenti in una serie di specie vertebrate e non. Benché i comportamenti influenzati da OT e AVP siano specie-specifici [292], a causa in gran parte dell'espressione specie-tipica del peptide e dei suoi recettori [286], le azioni di questi neuropeptidi sono generalmente prosociali, stimolanti le interazioni tra conspecifici [288]. Oltre a un modello di espressione tipico della specie, la distribuzione dei recettori mostra un pattern sessualmente dimorfico all'interno delle specie [293]. Infine, i polimorfismi nei geni, che codificano per questi recettori, spiegano le variazioni individuali nel comportamento all'interno delle specie [294]. È importante sottolineare che OT è stato a lungo implicato come neuropeptide chiave nello stabilire legami sociali nei mammiferi [295], ma il ruolo preciso nel facilitare i comportamenti sociali può dipendere dalla distribuzione specie-specifica dei recettori OT [296]. Il riconoscimento sociale nei topi viene interrotto se i geni per ER α , ER β o OT vengono cancellati [297]. Poiché questo comportamento dipende dal legame OT con i recettori OT nell'amigdala [298], questi dati suggeriscono che l'estradiolo agisce attraverso ER β per aumentare OT nel nucleo paraventricolare (PVN) dell'ipotalamo, e attraverso ER α per aumentare l'espressione del recettore dell'ossitocina (OTR) nell'amigdala [297, 299]. Ovviamente, l'interruzione della sintesi e del rilascio di OT potrebbe annullare qualsiasi effetto comportamentale dell'estradiolo.

La neurochimica, inoltre, suggerisce che le donne hanno una tendenza ad avere una maggiore attività serotonergica (trasportatore 5-HT, recettori 5-HT1A e 5-HT2A), dopaminergica (trasportatore della dopamina) e sistemi GABAergici (livelli di neurotrasmettitore) [300], coinvolti nell'umore, nelle emozioni e nei tratti della personalità. Uno studio su animali ha rivelato che i trattamenti estrogenici esogeni hanno aumentato i livelli di mRNA e proteine della triptofano idrossilasi, un enzima limitante la velocità nella produzione di un precursore della serotonina, nel nucleo del rafe delle scimmie rhesus sterilizzate [301]. Sono comunque necessari ulteriori studi per chiarire le differenze e i punti in comune tra i sessi.

Quanto trattato in questo paragrafo conferma l'importanza di E del suo recettore ER nei meccanismi di regolazione del comportamento sessuale e sociale. Nel paragrafo successivo valuterò se e come gli estrogeni intervengono anche nel processo che definisce l'azione dell'ambiente sull'organismo, sia in termini fisiologici che comportamentali. Affronterò dunque l'epigenetica degli estrogeni e del loro recettore.

3.5 L'epigenetica degli estrogeni e dell'ossitocina nella regolazione dell'interazione organismo-ambiente

Gli ormoni suscitano specifici comportamenti quando sono presenti segnali appropriati nell'ambiente sociale. Il contesto sociale è in grado di modificare il comportamento suscitato da uno specifico ambiente ormonale. La differenza con cui maschi e femmine generalmente rispondono e quindi si adattano all'esposizione allo stress psicosociale, potrebbe essere dovuta alla differenza degli effetti di attivazione degli steroidi sul comportamento. Gli effetti di genere possono derivare da interazioni genetiche specifiche, nonché dal contributo di eventi epigenetici legati al sesso, che si verificano subito dopo la fecondazione e possono anche essere influenzati dalle condizioni ambientali.

L'alterazione dell'attività del gene ER α , in particolari aree cerebrali, dovuta a meccanismi epigenetici, sembra svolgere un ruolo centrale nella regolazione duratura dell'espressione di ER α in risposta all'ambiente ormonale, sociale, fisiologico durante lo sviluppo, tra i sessi e tra individui dello stesso sesso. Quindi, i fattori epigenetici possono modificare la sensibilità agli ormoni in generale e agli estrogeni in particolare, alterando l'espressione del recettore ormonale, e gli ormoni possono regolare i fattori epigenetici reclutando regolatori epigenetici del DNA. Gli estrogeni, inoltre, mediano le modifiche epigenetiche nel recettore dell'OXT, neuropeptide, coinvolto nella modulazione del comportamento sociale.

3.5.1 Gli steroidi nella regolazione del comportamento sociale

L'espressione del comportamento sociale è più complessa del semplice risultato di un particolare modello di stimolazione steroidea gonadica all'interno di un'organizzazione cerebrale specifica per sesso. A causa della sua intrinseca complessità, i meccanismi fisici e biochimici alla base del comportamento sociale sono generalmente studiati in un ambiente di laboratorio strettamente regolamentato, piuttosto che all'interno di un ambiente naturale. Tuttavia, questo non restituisce un riscontro reale, poiché il comportamento sociale non avviene nel vuoto, ma piuttosto è la risposta reciproca all'azione di un conspecifico. Pertanto, una variabile di fondamentale importanza è il contesto socio ambientale in cui si verifica il comportamento. Gli ormoni suscitano specifici comportamenti quando sono presenti segnali appropriati nell'ambiente sociale. [302] Questo fenomeno è stato studiato negli animali e conferma come un contesto sociale specifico e l'esposizione a un modello particolare di ormoni suscita molteplici comportamenti in un individuo. Inoltre, altri comportamenti che non implicano interazioni con conspecifici possono essere importanti per comprendere i fattori che modificano la regolazione ormonale del comportamento. Per esempio, mentre l'aumento delle concentrazioni di estradiolo suscita chiaramente comportamenti propositivi e ricettivi nelle femmine del macaco in risposta alla presenza di un maschio [303] questi comportamenti si verificano tipicamente in coincidenza con una maggiore aggressività come conseguenza della competizione verso i compagni e una diminuzione di interazione con i parenti. [304, 305] In assenza, tuttavia, di un maschio disponibile quale comportamento susciterebbe, invece, l'estradiolo disponibile nella stessa femmina? Il punto cruciale, per la nostra discussione, è che il contesto sociale modifica il comportamento suscitato da uno specifico ambiente ormonale. Oltre alla presenza o assenza di segnali appropriati, diversi altri fattori

possono alterare l'azione degli ormoni sul comportamento sociale. Numerosi studi ora mostrano che i polimorfismi genetici e le conseguenti differenze costitutive di peptidi e recettori neuroattivi [306, 307], così come le prime esperienze di vita e i cambiamenti epigenetici [308, 309], possono modificare gli effetti attivativi degli ormoni sul comportamento sociale. Inoltre, l'esposizione a fattori di stress, soprattutto quelli di natura psicosociale, può influenzare la capacità degli ormoni di suscitare specifici comportamenti sociali [310]. La differenza con cui maschi e femmine generalmente rispondono e quindi si adattano all'esposizione allo stress psicosociale [311, 312], potrebbe essere dovuta alla differenza degli effetti di attivazione degli steroidi sul comportamento. Sono stati già descritti gli effetti trofici strutturali e funzionali sul cervello esercitati dagli steroidi e in particolare dagli estrogeni fin dalla vita fetale con un'importante azione sul dimorfismo sessuale. Tuttavia, nel corso degli anni la comprensione del cervello è cambiata in modo tale che ora è noto come la neurogenesi duri tutta la vita; la morfologia dendritica e i profili sinaptici cambiano continuamente in risposta a stimoli estrinseci e intrinseci. Questa visione dinamica richiede che venga rivalutata anche l'azione degli steroidi e quindi nello specifico della mia ricerca degli estrogeni, al fine di integrare il forte dinamismo e plasticità cerebrale con l'apprendimento duraturo di alcuni schemi di risposta comportamentale che richiedono una sorta di memoria cellulare. Una potenziale fonte di questa memoria sono i cambiamenti epigenetici che forniscono il mantenimento a lungo termine degli effetti ormonali sul cervello [313]. Lo studio dell'epigenetica ha fornito informazioni non solo sulla capacità dei fattori estrinseci di influenzare l'espressione genica, ma anche su come le influenze ambientali durante lo sviluppo, possono modellare la fisiologia neuronale e i comportamenti in età più avanzata. Ai fini della mia ricerca, per una valutazione del ruolo degli estrogeni nel mediare l'interazione tra determinanti ambientali della malattia (con particolare riferimento a quelli socio-comportamentali) e l'organismo, approfondirò di seguito l'impatto dell'estradiolo sui processi epigenetici di metilazione del DNA.

3.5.2 L'epigenetica mediata dagli steroidi

Il termine "epigenetica" è definito letteralmente come "oltre alla genetica", ma in realtà si riferisce a cambiamenti nel DNA o nella cromatina circostante che influenzano l'espressione genica ma non cambiano la composizione genetica. Due importanti modalità in cui possono avvenire i cambiamenti epigenetici sono: 1) l'aggiunta di un gruppo metile a una citosina che si trova appena a monte di una guanina, ed è indicata come isola CpG; 2) le modifiche agli istoni⁹² che formano il nucleo dei nucleosomi attorno ai quali il DNA è strettamente legato. Le modifiche dominanti agli istoni sono la metilazione e l'acetilazione delle code sporgenti, ma può anche includere altri processi come la fosforilazione. [314] Tutti questi processi sono guidati enzimaticamente e, quindi, regolamentati e reversibili. Dalla precedente discussione è emerso che esistono differenze tra maschi e femmine

⁹² Istone: proteina basica che si lega al DNA degli eucarioti formando il nucleosoma, la subunità di base della cromatina. L'istone ha un'azione di compattamento del DNA. www.treccani.it

sezzo-genere specifiche per quanto riguarda l'attività cerebrale (in termini di elaborazione, chimica, struttura e attività) e la gravità e suscettibilità a diverse malattie: dalle cardiovascolari (CVD) al cancro, alle malattie neurodegenerative. Gli effetti di genere possono derivare da interazioni genetiche specifiche, nonché dal contributo di eventi epigenetici legati al sesso, che si verificano subito dopo la fecondazione e possono anche essere influenzati dalle condizioni ambientali. Si è già discusso di un importante meccanismo epigenetico: quello relativo alla inattivazione di una copia del cromosoma X nelle donne per compensare le differenze di copia genica nelle cellule maschili. [315, 316] Non tutti i geni X sono silenziati e quelli che sono espressi forniscono una potenziale fonte di differenze di sesso sia nelle cellule somatiche che neurali. [317] Sul cromosoma Y, invece, è necessaria l'attivazione di SRY (Yp11.2, Sex-determining Region Y) per lo sviluppo dei testicoli e il conseguente rilascio di testosterone sotto il controllo della demetilazione del DNA o delle modificazioni dell'istone¹⁹. L'*imprinting* di geni paterni e materni è un'ulteriore fonte di controllo epigenetico basato sulle differenze sessuali. [314] I cambiamenti epigenetici possono essere ulteriormente suddivisi in quelli che si verificano nella linea germinale e sono quindi ereditabili, rispetto a quelli nelle cellule somatiche, che generalmente persistono solo per la durata di una vita e sono in gran parte dipendenti dal contesto [318]. Il contesto, ovvero l'ambiente interno ed esterno, può variare rispettivamente per il livello di ormoni e per la risposta del sistema endocrino a sostanze chimiche o altri agenti estranei all'organismo. [319] Il contesto consiste, tuttavia, anche in esperienze profonde come l'abuso sui minori [320], o più semplicemente in tutte le esperienze che portano a fenomeni di apprendimento.[321] In modo simile ai cambiamenti epigenetici dipendenti dal contesto, le differenze di sesso nel cervello non sono una proprietà intrinseca emergente, ma sono invece ampiamente determinati da fattori estrinseci. Il sesso cromosomico dirige la differenziazione della gonade bipotenziale, ed è la produzione di ormoni steroidei da parte della gonade che poi determina il fenotipo del cervello per quanto riguarda la relativa mascolinizzazione e femminizzazione.

Si sta ponendo così sempre più attenzione al ruolo dell'epigenetica nel definire e conservare le differenze di sesso nel cervello. Gli steroidi come il testosterone e l'estradiolo sono ligandi per una famiglia di fattori di trascrizione nucleare che reclutano numerosi coattivatori e repressori in un complesso macrocontesto molecolare. Non sorprende dunque che gli steroidi possano indurre cambiamenti epigenetici duraturi nel cervello, un concetto chiarito per la prima volta quasi 20 anni fa da Pfaff et al. (1992) [322], invocando la "memoria genetica" come spiegazione per la sensibilità differenziale del cervello maschile e femminile alla trascrizione, indotta da estradiolo, della preproencefalina nell'ipotalamo mediobasale. La trasduzione del segnale degli steroidi, in particolare progesterone, estrogeni e glucocorticoidi, richiede, infatti, recettori intracellulari che agiscano come fattori di trascrizione ligando-dipendenti. In seguito al legame dell'ormone, i recettori steroidei traslocano nel nucleo dove riconoscono direttamente gli elementi

responsivi agli steroidi sulla sequenza del DNA e reclutano modificatori dell'istone che contribuiscono a modulare l'espressione dei geni presi di mira dall'ormone sessuale. La differenziazione sessuale può dunque influenzare la struttura e la funzione del cervello umano durante lo sviluppo umano e la vita, attraverso i processi legati agli ormoni sessuali [323]. Inoltre, gli ormoni sessuali possono modellare e modulare dinamicamente la funzione cognitiva e le emozioni [324], soggette anch'esse a stimoli ambientali e modificazioni epigenetiche.

3.5.3 Modifiche epigenetiche indotte da estrogeni

L'azione dell'aromatasi nel cervello rende ragione del fatto che la mascolinizzazione del cervello di roditore si realizza in gran parte solo dopo l'aromatizzazione degli androgeni prodotti nel testicolo in estrogeni, prevalentemente estradiolo. [325] Quindi, gran parte delle nostre attuali informazioni si concentrano sull'estradiolo e sui suoi recettori. Il recettore dominante a livello dello sviluppo è ER α [326]. Nel complesso, i fattori molecolari che controllano l'espressione dell'mRNA di ER a livello trascrizionale non sono ben noti. Un fattore di trascrizione, Stat5, ha dimostrato di regolare ER α nell'ipotalamo [327]. La possibilità che questo fattore regoli l'mRNA di ER α allo stesso modo nella corteccia durante lo sviluppo o dopo un trauma non può essere esclusa, ma è probabile siano coinvolti altri fattori di regolazione dell'mRNA di ER α . La regolazione dell'espressione genica mediante modificazione epigenetica sta emergendo come un importante meccanismo per il controllo neuronale dell'espressione genica, in particolare durante lo sviluppo. Il gene ER α subisce alterazioni nella metilazione del promotore, sia in condizioni normali che patologiche. La metilazione del promotore di ER α , infatti, è stata segnalata nel colon durante l'invecchiamento [328] e i cambiamenti nell'espressione di ER α sono stati associati alla progressione del cancro al seno e al polmone. [329] Durante lo sviluppo neonatale del cervello, l'estradiolo agisce su ER α per alterare transitoriamente l'espressione genica; tuttavia, gli effetti di questa esposizione persistono per tutta la vita dell'individuo. Una spiegazione per una modifica permanente è possibile attraverso meccanismi epigenetici. I processi epigenetici iniziano con la metilazione del DNA da parte della DNA metiltransferasi, che può interferire con il legame delle proteine e la trascrizione dei geni. Dunque, l'alterazione dell'attività del gene ER α , in particolari aree cerebrali, dovuta a meccanismi epigenetici come le modificazioni dell'istone e metilazione, sembra svolgere un ruolo centrale nella regolazione duratura dell'espressione di ER α in risposta all'ambiente ormonale, sociale, fisiologico durante lo sviluppo, tra i sessi e tra individui dello stesso sesso [330, 248] Inoltre, i dati dimostrano il potenziale per E di influenzare la metilazione genica sui promotori dei propri recettori e di quelli correlati in regioni cerebrali discrete del cervello in via di sviluppo [331]. Considerando il ruolo di ER nel comportamento socio-sessuale e nella regolazione dell'asse Ipotalamo-Ipofisi-surrene (come descriverò in seguito), è evidente l'importanza della modificazione epigenetica nella trasduzione dei cambiamenti ambientali in comportamenti. Quindi, i fattori epigenetici possono modificare la

sensibilità agli ormoni in generale e agli estrogeni in particolare, alterando l'espressione del recettore ormonale, e gli ormoni possono regolare i fattori epigenetici reclutando regolatori epigenetici del DNA. [332] La natura bidirezionale di questa relazione suggerisce che la capacità degli ormoni di regolare determinate forme di comportamento può dipendere dalla loro capacità di indurre cambiamenti nell'epigenoma. Inoltre, esperimenti sugli animali mostrano che E2 neonatale stabilisce differenze di sesso nei livelli di metilazione di ER α , ER β , e regioni del promotore del gene PR, nei neuroni ipotalamici dell'area preottica (POA) e mediobasale (MBH) e che queste differenze di sesso vengono mantenute nell'età adulta, presumibilmente alterando l'espressione del gene e influenzando la sensibilità ormonale del cervello adulto a regolare il comportamento. [333]

3.5.4 Epigenetica dell'ossitocina estrogeno-mediata

Considerando il ruolo dell'OXT nell'espressione dell'empatia e la modulazione estrogeno mediata dell'OXT (come precedentemente descritto), è interessante valutare se la modificazione epigenetica dell'OXT e del suo recettore possano avere influenza sulla modifica del comportamento. In un recente studio è stata esaminata la relazione tra la metilazione del gene OXT e l'empatia nelle madri di bambini nella prima infanzia. I ricercatori hanno utilizzato l'indice di reattività interpersonale per valutare le dimensioni cognitive e affettive dell'empatia delle madri che hanno partecipato allo studio. I dati genetici sono stati raccolti tramite campioni di saliva e analizzati per quantificare la metilazione del DNA del gene dell'OXT. I risultati hanno mostrato una correlazione positiva tra metilazione genica dell'OXT e disagio personale, un aspetto affettivo dell'empatia. [334] Ciò è stato confermato anche in un altro studio recente, dove è stato riscontrato che maggiore metilazione del DNA dell'OXT, presumibilmente legata a una sua minore espressione, è associata a un maggiore attaccamento ansioso e a una riduzione della capacità di riconoscere le espressioni facciali emotive. È stato anche scoperto che, all'interno del cervello, una maggiore metilazione del DNA di OXT è associata a una ridotta attività neurale delle regioni del cervello importanti per le funzioni cognitive sociali ed è anche associata a un volume ridotto di materia grigia all'interno del giro fusiforme destro, una regione del cervello importante per le espressioni facciali e la cognizione sociale [197]. Anche altri studi emergenti hanno dimostrato che la metilazione del DNA del recettore OXT (OXTRm) giocherebbe un ruolo nella regolazione delle relazioni sociali. In effetti, è stato mostrato che un aumento di OXTRm compromette il funzionamento sociale, cognitivo ed emotivo, mentre una diminuzione di OXTRm porterebbe a specifici modelli di compromissione legati a disturbi dell'umore e d'ansia [335]. In un altro studio epigenetico, che utilizza un approccio di *neuroimaging* in un ampio campione di neonati (N = 98), è stato esaminato se OXTRm sia associato con le risposte neurali alle espressioni emotive. In particolare, i neonati con OXTRm più elevato hanno mostrato risposte potenziate a rabbia e paura e risposte attenuate alla felicità nella corteccia frontale inferiore destra, una regione implicata nell'elaborazione delle emozioni attraverso accoppiamento azione-

percezione [336]. Relativamente alle modifiche epigenetiche mediate dagli estrogeni sull'OXT, è interessante un lavoro condotto su 107 madri durante e dopo la gravidanza con lo scopo di valutare i fattori che possono incidere sul comportamento materno (MB = *mother behavior*) osservabile tra i mammiferi e certamente valutabile come una caratteristica importante di variazione ambientale durante il primo sviluppo postnatale. L'ossitocina (OT) svolge un ruolo cruciale su MB. [337] Anche prima del parto, la gravidanza induce cambiamenti epigenetici e altri cambiamenti a valle nel sistema OT materno, mediato dalle azioni degli ormoni steroidei e in particolare dall'estradiolo. Lo studio si propone di indagare le dinamiche temporali della metilazione del DNA del promotore dell'OXT (DNAm) durante la gravidanza e nel prevedere la MB nella donna. Nelle 107 coppie madre-figlio è stato analizzato il DNAm dell'OXT in serie, nel sangue intero, all'inizio, alla metà e alla fine della gravidanza. MB è stato codificato sulla base di interazioni madre-bambino standardizzate a sei mesi dopo il parto. Dopo aver controllato l'eterogeneità cellulare, razza/etnia, età e stato socioeconomico, il DNAm del promotore OXT ha mostrato un profilo dinamico durante la gravidanza, che cambia in modo significativo durante la gestazione nel sangue periferico. Questi cambiamenti sono associati alla variabilità di MB, fornendo un nuovo potenziale biomarcatore predittivo di MB postnatale. Coerentemente con questa nozione di un priming ormonale dei circuiti OT-neurali materni, i modelli animali mostrano che l'espressione ipotalamica di OXT-mRNA, che aumenta gradualmente con la progressione della gravidanza [338], è fortemente indotta dall'estradiolo (E2) [339] e coinvolge la segnalazione del recettore degli estrogeni β (ER β) [340]. Nell'uomo, ER β è colocalizzato con neuroni magnocellulari OT-positivi nel SON e nel PVN [291] ed E2 regola l'espressione di OXT [341], in parte attraverso modificazioni epigenetiche mediate da ER β del locus del gene OXT. Lo studio è particolarmente interessante poiché unisce aspetti comportamentali genetici e genere-specifici coinvolti nella variazione fenotipica di MB umano, la fonte primaria di variabilità ambientale per la prole e il suo sviluppo. [342, 343] Tutti questi dati, come la modulazione epigenetica di E e del suo recettore, il ruolo della modifica del DNA di OXTR nella regolazione del comportamento sociale e di relazione, confermano l'importanza della modificazione epigenetica nella regolazione del comportamento e il ruolo degli estrogeni in questo processo.

Dopo aver valutato il ruolo degli estrogeni nel cervello e la loro importanza nel definire il comportamento sesso-genere specifico sia attraverso differenze biologiche innate che attraverso modifiche epigenetiche durante tutto il percorso di vita, tratterò, di seguito, il ruolo degli estrogeni in quei sistemi che in precedenza ho definito "aperti" ovvero in grado di rispondere a sollecitazioni esterne e sui quali gli estrogeni intervengono modificando la loro funzione. L'evidenza che gli estrogeni lavorino su questi sistemi quali modulatori costituirebbe una ulteriore conferma del loro ruolo di interfaccia biodinamica nella complessa relazione

organismo-ambiente. Partirò dunque dall'asse dello stress o asse Ipotalamo-ipofisi surrene.⁹³

3.6 Il ruolo degli estrogeni e del loro recettore sull'asse Ipotalamo-ipofisi-surrene

Nei roditori esistono importanti differenze di sesso nella risposta allo stress nell'asse Ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). Oltre alla loro maggiore risposta ormonale allo stress, le femmine di ratto hanno un ritorno ritardato all'ormone adrenocorticotropo (ACTH) e ai livelli di corticosterone (CORT) basali dopo stress acuto, indicando differenze di sesso nella regolazione del feedback negativo dell'asse HPA. Differenze di sesso sono presenti nei percorsi neurali, nelle strutture limbiche note, per attivarsi a seguito di input inibitori sull'asse HPA. La regolazione dei recettori dei corticosteroidi, in risposta a fattori di stress acuti, varia tra maschi e femmine in strutture coinvolte nella modulazione dell'attività dell'HPA, compreso l'ippocampo, l'ipotalamo e l'ipofisi. Differenze sessuali nelle risposte del cortisolo allo stress psicologico sono riportati anche nell'uomo: tali risposte sono molto stress-dipendenti e quindi genere-specifiche. Le differenze tra i sessi nella risposta neuroendocrina degli adulti allo stress acuto sono dovute in parte alle interazioni tra l'asse HPA e la rete neuroendocrina parallela che controlla la riproduzione, l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (HPG). L'estradiolo può alterare direttamente la funzione HPA agendo sui neuroni neuroendocrini del PVN o indirettamente agendo attraverso regioni cerebrali a monte che proiettano al PVN; gli androgeni, in alternativa, hanno dimostrato di possedere prevalentemente effetti indiretti.

3.6.1 L'asse Ipotalamo-ipofisi-surrene nell'interazione organismo-ambiente

In relazione alla capacità adattativa dell'organismo o "allostasi", lo stress è stato recentemente definito come un processo di "ottenimento della stabilità attraverso il cambiamento". [344] La tipica risposta allo stress comporta l'attivazione del sistema nervoso simpatico e dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), che produce i "mediatori allostatici" primari, come catecolamine e glucocorticoidi, in grado di agire su una serie di sistemi per alterare la fisiologia dell'organismo e il comportamento [345]. Poiché le risposte allo stress sono dinamiche, coinvolgono anche molti altri "mediatori allostatici" inclusi neurotrasmettitori, neuropeptidi e steroidi nel cervello (cioè steroidi neuroattivi), che interagiscono tra loro in modo non lineare. L'alterazione di un mediatore può quindi portare ad effetti a catena in altri mediatori e il prodotto finale è una risposta allo stress con caratteristiche variabili, a seconda della natura, gravità e durata del fattore di stress. In particolare, lo stress che è cronico, grave o sperimentato durante periodi vulnerabili nella vita è visto come un peso fisiologico o "carico allostatico" che può portare alla disregolazione di alcuni mediatori, e, a sua volta, un aumentato rischio di sviluppo

⁹³ La scelta di parlare dell'asse HPA e di seguito del fegato e del microbiota intestinale prende ispirazione dal processo patogenetico descritto da Ildegarda (vedi capitolo 2 del presente lavoro di ricerca). I passaggi fondamentali sono tre: 1. contrazione del cuore, del fegato e dei vasi ovvero, in sintesi, l'avvio dell'azione del cortisolo, come oggi è descritto; 2. alterazione della funzionalità del fegato definito da Ildegarda *la porta d'ingresso della malattia*; 3. Disfunzione dell'intestino che accelera il passaggio da malattia acuta a cronica. I tre passaggi sono comuni, secondo Ildegarda, a ogni forma di patologia.

di patologie legate allo stress. Il sesso di un individuo aggiunge un ulteriore livello di complessità alla natura dinamica di risposte allo stress, poiché maschi e femmine mostrano differenze marcate nella misura delle loro risposte a fattori stressogeni con una importante differenza nell'incidenza dei disturbi ad essi collegati.

I componenti principali dell'asse HPA includono la regione mediale parvocellulare del nucleo paraventricolare (mpPVN) dell'ipotalamo, la ghiandola pituitaria anteriore e la regione corticale delle ghiandole surrenali. Stimoli stressanti attivano i neuroni del mpPVNm, con conseguente rilascio dei peptidi dell'ormone di rilascio della corticotropina (CRH) e arginina vasopressina (AVP) dall'eminenza mediana nel sistema sanguigno portale ipofisario, che irrorata la ghiandola pituitaria anteriore. CRH e AVP stimolano la sintesi e la secrezione dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) dai neuroni corticotrofici dell'ipofisi anteriore nella circolazione generale. L'ACTH a sua volta stimola la corteccia surrenale a secernere glucocorticoidi nel flusso sanguigno (cortisolo nell'uomo e corticosterone nel ratto e nel topo). La secrezione di ACTH e di corticosterone mostrano un ritmo circadiano con livelli più bassi all'inizio della fase inattiva (ad es. la mattina nei ratti e la sera negli esseri umani) e livelli più alti all'inizio della fase attiva (cioè la sera nei ratti e il mattino negli esseri umani) [346, 347]. I glucocorticoidi hanno la funzione di ridistribuire energia in tutto il corpo, promuovere i processi correlati alla mobilitazione dell'energia nel cervello e nei muscoli scheletrici, ma inibiscono i processi legati alla crescita, allo sviluppo, alla riproduzione e all'immunità [348, 349]. I glucocorticoidi agiscono legandosi ai loro recettori (GR) che sono presenti in tutto il cervello. Le azioni importanti e differenziate dei glucocorticoidi rendono necessario che, sia la loro produzione sia l'inibizione siano strettamente controllate. L'attivazione dell'asse HPA si basa in gran parte su complessi circuiti neuronali ed è stressor-dipendente [350]. Fattori di stress fisici come infiammazione, emorragia o segnali di dolore viaggiano attraverso proiezioni noradrenergiche e adrenergiche dirette, provenienti dal nucleo del tratto solitario (NTS) e dal midollo ventrolaterale (VLM) del tronco cerebrale verso il PVN [351]. I fattori di stress psicologici, che richiedono la valutazione di un evento come "stressante", attivano percorsi più complessi, che dipendono fortemente dall'elaborazione del segnale da strutture limbiche come l'ippocampo, la corteccia prefrontale e l'amigdala [349, 351]. La comunicazione tra queste regioni cerebrali si basa su circuiti neurali che coinvolgono GABA e la neurotrasmissione glutammatergica [352]. Segnali provenienti da diverse regioni limbiche sono integrati in regioni come il peri-PVN, il nucleo del letto della stria terminalis (BNST) e l'area preottica mediale (mPOA), che innervano direttamente il PVN, con conseguente produzione di CRH e/o AVP nei neuroni mpPVN [352, 353]. Lo stress conduce anche alla produzione e secrezione di altri mediatori steroidei allostatici dalle ghiandole surrenali, come il desossicorticosterone (DOC) e progesterone [354, 355, 356].

L'attivazione dell'asse HPA è, inoltre, controllata da meccanismi inibitori per spegnere l'asse, una volta che non è più presente una minaccia [357]. L'inibizione

dell'asse HPA è controllata sia da meccanismi di segnalazione neuronale rapida, così come altri meccanismi genomici più lenti che coinvolgono cambiamenti dell'espressione genica. [352] Uno dei meccanismi inibitori più importanti che regolano l'attività dell'asse HPA è la risposta di feedback negativo mediata dal legame dei glucocorticoidi con GR, direttamente nei neuroni produttori di CRH del PVN, così come nei neuroni corticotrofi dell'ipofisi anteriore [358, 359] A questa si aggiunge l'inibizione indiretta tramite azioni dei glucocorticoidi sui recettori dei glucocorticoidi (GR) e dei mineralcorticoidi (MR)⁹⁴ espressi in altre strutture limbiche, come l'ippocampo [360]. La neurotrasmissione GABA è un aspetto importante dell'inibizione dell'asse HPA, poiché è coinvolto direttamente il PVN innervato dalle proiezioni GABA da varie regioni del cervello, compreso il peri-PVN e il BNST [361]. In questo quadro estremamente complesso dove la risposta allo stress, determinata da fattori tanto fisiologici che psicologici (con tutte le variabilità individuali), comporta l'attivazione di processi interdipendenti e multilivello, si inserisce anche un'importante differenza di risposta tra i sessi che di seguito vado ad analizzare.

3.6.2 Le differenze sesso-specifiche della risposta allo stress

Nei roditori esistono importanti differenze di sesso nella risposta allo stress nell'asse HPA. Le femmine, in genere, hanno una risposta neuroendocrina più importante allo stress acuto, come evidenziato dal loro aumento dei livelli di CORT e ACTH rispetto a quelli dei maschi, in seguito all'esposizione a una serie di fattori di stress con differenti modalità [362, 363]. Differenze di sesso ad ogni livello dell'asse HPA, così come nelle strutture limbiche regolatorie, possono essere alla base del diverso output dell'asse HPA tra sessi. L'espressione dei geni correlati all'HPA è sessualmente dimorfica. È stato dimostrato che le femmine di ratto, a seguito della risposta a fattori di stress acuto, hanno maggiore espressione nell'ipofisi anteriore di AVP e CRH mRNA nel PVN e del precursore di ACTH, proopiomelanocortina (POMC)mRNA, rispetto ai maschi [364, 365] Oltre alla loro maggiore risposta ormonale allo stress, le femmine di ratto hanno un ritorno ritardato all'ACTH e ai livelli di CORT basali dopo stress acuto, indicando differenze di sesso nella regolazione del feedback negativo dell'asse HPA [360, 361]. Differenze di sesso sono presenti nei percorsi neurali. Nelle strutture limbiche, note per attivarsi a seguito di input inibitori sull'asse HPA, inclusa la corteccia frontale, corteccia cingolata, corteccia piriforme e ippocampo, l'attivazione neuronale, a seguito di stress di contenzione acuto, è ridotta nelle femmine rispetto ai maschi [366]. Esistono differenze di sesso anche nei meccanismi di feedback dei glucocorticoidi che possono, allo stesso modo, contribuire al feedback negativo meno marcato sull'asse HPA nelle femmine. Il legame dei glucocorticoidi, infatti, è inferiore nell'ipotalamo

⁹⁴ I mineralcorticoidi sono ormoni steroidei: una sottocategoria dei corticosteroidi. Cortisolo (glucocorticoide) e aldosterone (mineralcorticoide) hanno la stessa affinità per il recettore dei mineralcorticoidi. Quando il cortisolo è trasformato in cortisone l'affinità diminuisce. I mineralcorticoidi controllano il metabolismo idro-minerale, i glucocorticoidi il metabolismo del glucosio.

di ratti femmine rispetto a maschi, suggerendo che le femmine hanno meno recettori ipotalamici per corticosteroidi. [367] Nell'ipofisi, le femmine di ratto hanno anche una densità ridotta di MR e GR rispetto ai maschi. [368] Inoltre, la regolazione dei recettori dei corticosteroidi, in risposta a fattori di stress acuti, variano tra maschi e femmine in strutture coinvolte nella modulazione dell'attività dell'HPA, compreso l'ippocampo, l'ipotalamo e l'ipofisi. [369, 370]

Dopo il loro rilascio dalla ghiandola surrenale, la maggior parte dei corticosteroidi sono legati dalla globulina legante i corticosteroidi (CBG),⁹⁵ una glicoproteina prodotta dal fegato [371]. Il ruolo di CBG è quello di proteggere i corticosteroidi dalla degradazione durante il trasporto nel plasma ai loro tessuti bersaglio.⁹⁵ Al raggiungimento del bersaglio, CBG rilascia corticosteroidi attraverso una serie di meccanismi poiché i corticosteroidi possono legare i loro recettori intracellulari solo se liberi, quindi se non sono legati da CBG [372]. In questo modo CBG modulano la quantità di corticosteroidi plasmatici disponibili per agire sui recettori bersaglio ed è importante fare la distinzione tra i livelli plasmatici totali di CORT (corticosterone nei ratti e cortisolo nell'uomo) e CORT "libero" biodisponibile quando si considerano le differenze di sesso nell'attività dell'asse HPA [373]. Uno studio che esamina le differenze di sesso nel CBG basale e i livelli liberi di CORT ha rilevato che le femmine hanno circa il doppio dell'attività di legame dei maschi, ma livelli di CORT libero solo leggermente superiore [374]. Di conseguenza, i maggiori livelli basali di CORT totale nelle femmine possono solo parzialmente essere tamponati dal legame con CBG [373, 375]. È anche possibile che l'aumento dei livelli di CBG contribuisca all'aumento basale e allo stress indotto dall'attività dell'asse HPA osservati nelle femmine, perché CBG rende CORT meno disponibile per i meccanismi di feedback negativo in grado di spegnere l'asse HPA. Nei maschi, CBG è regolato negativamente da stress acuto, che rende CORT più disponibile per il controllo di feedback negativo. [376] Pertanto, livelli più elevati di CBG possono rendere manifesti aumenti vulnerabili di CORT libero a seguito di un'elevata attività dell'asse HPA durante fasi di stress acuto. Differenze sessuali nelle risposte del cortisolo allo stress psicologico sono riportati anche nell'uomo [377], con una differenza meno consistente di quelle osservate nei roditori [378, 379, 380, 381]. Queste incongruenze sono aggravate dal fatto che la percezione dello stress e la funzione generale dell'asse l'HPA mostrano una variabilità interindividuale molto maggiore negli esseri umani [377, 380, 382] e i modelli della produzione di cortisolo non sembrano sempre essere correlati con risposte soggettive allo stress [383]. Nel test di soppressione del CRH con desametasone, la risposta del cortisolo è maggiore nelle donne rispetto agli uomini [384], indicando una minore sensibilità dei glucocorticoidi alla inibizione mediata da feedback negativo. Tuttavia, in attività basate sullo stress, come il Trier Social Stress Test (TSST), che coinvolge il parlare in pubblico e un compito di 'aritmetica mentale', alcuni studi non riportano differenze

⁹⁵ CBG rileva una prima importante azione del fegato nel definire la biodisponibilità degli estrogeni circolanti e quindi l'influenza indiretta dell'organo sugli effetti sesso-genere specifici nel processo patogenetico. Del fegato parlerò in modo più esteso in seguito.

nel plasma di livelli di cortisolo e ACTH tra i sessi, mentre altri riportano che le concentrazioni sono generalmente più elevate nei maschi [379]. D'altra parte, le donne tendono a mostrare una maggiore reattività al rifiuto sociale; è probabile, quindi, che le risposte dell'asse HPA allo stress negli esseri umani siano molto stress-dipendenti e quindi genere-specifiche. [385]

3.6.3 Differenze di genere nella risposta allo stress

Un rapporto recente indica l'importanza della differenza di genere rispetto ai fattori di stress psicologico. Stroud et al. (2002) [385] hanno riferito di una maggiore variabilità di risposte allo stress da cortisolo nelle donne rispetto agli uomini dopo due sfide di interazione sociale (rifiuto sociale), basato sullo *Yale Interpersonal Stressor* (YIPS). Le risposte allo stress maschile possono coinvolgere prevalentemente il tradizionale atteggiamento "attacco e fuga", mentre la risposta allo stress delle donne può essere meglio caratterizzata da atteggiamento di "tenerezza e amicizia", coinvolgendo attività di nutrimento e la creazione di reti sociali [386, 387]. I dati hanno mostrato che gli uomini, ma non le donne, hanno avuto aumenti significativi del cortisolo libero dopo il confronto con sfide di successo (compiti matematici e verbali) mentre le donne, ma non gli uomini, hanno mostrato significative risposte di cortisolo libero alle sfide legate al rifiuto sociale. La complessità e l'individualità della risposta allo stress coinvolge in modo determinante i fattori psicologici a loro volta legati a condizioni sociali, educative, etniche ovvero a quei fattori che sono riconosciuti quali determinanti di malattia nella medicina di genere. Le differenze sesso-genere specifiche evidenziate originano dall'interazione tra l'asse HPA e l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi che ora vado ad approfondire.

3.6.4 Interazione asse gonadico - asse ipotalamo-ipofisi-surrene

Le differenze tra i sessi nella risposta neuroendocrina degli adulti allo stress acuto sono dovute in parte alle interazioni tra l'asse HPA e la rete neuroendocrina parallela che controlla la riproduzione, l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (HPG). [388] L'asse HPG culmina nella produzione di testosterone e nella sintesi di estrogeni da androgeni aromatizzabili nel testicolo e nell'ovaio, rispettivamente. Sia il testosterone che l'estradiolo possono, a loro volta, modulare l'asse HPA in età adulta (hanno effetti attivazionali) e contribuiscono alla sua funzione dipendente dal sesso, come verrà esplorato in questa sezione.

I recettori ormonali gonadici e loro localizzazione

Estrogeni e androgeni influenzano l'attività dell'asse HPA in età adulta agendo attraverso i recettori degli estrogeni (ER) e recettori degli androgeni (AR), rispettivamente. [389] Gli androgeni, il testosterone e il suo metabolita, diidrotestosterone (DHT), legano entrambi il recettore degli androgeni, mentre il potente estrogeno, l'estradiolo, può attivare uno dei due principali sottotipi di ER: recettore alfa degli estrogeni (ER α) o beta (ER β). I recettori dell'ormone gonadico

consentono agli ormoni gonadici di influenzare l'attività dell'asse HPA in modo rapido e ritardato. Sono presenti in modo diffuso in regioni chiave dei circuiti neurali che controllano l'asse HPA, consentendo agli steroidi gonadici di modificare la risposta neuroendocrina allo stress di concerto con i cambiamenti nella funzione riproduttiva. L'espressione AR, ER α ed ER β è stata trovata nella corteccia, nell'ippocampo, nell'amigdala mediana (MeA), nel nucleo del letto della stria terminale (BNST) e in numerose aree ipotalamiche, inclusa l'area preottica mediale (MPOA) [390]. Se AR, ER α e ER β appartengono tutti alla stessa famiglia di recettori nucleari, esiste un altro recettore degli estrogeni che invece si trova sulla membrana ovvero il recettore degli estrogeni accoppiato a Gproteina (GPER) che ha un'alta affinità per l'estradiolo e ne media gli effetti rapidi. [391] GPER è espresso anche nell'ippocampo e nelle aree dell'ipotalamo. [391] Nei neuroni neuroendocrini PVN che dirigono l'attività dell'asse HPA, ER β e il GPER sono espressi in modo elevato, mentre gli AR sono limitati, suggerendo che gli steroidi gonadici modulano l'attività dell'HPA mediante meccanismi d'azione distinti [392, 393]. L'estradiolo può alterare direttamente la funzione HPA agendo sui neuroni neuroendocrini PVN o indirettamente agendo attraverso regioni cerebrali a monte che proiettano al PVN; gli androgeni, in alternativa, hanno dimostrato di possedere prevalentemente effetti indiretti [392]. L'MPOA e il BNST, ad esempio, sono mediatori particolarmente importanti delle azioni degli androgeni, in quanto in essi è abbondante l'espressione di AR che proiettano a PVN e peri-PVN. [394, 395]

3.6.5 Ciclo mestruale e asse ipotalamo-ipofisi-surrene

Le differenze di sesso nell'attività dell'asse HPA possono in gran parte essere influenzate dalle fluttuazioni mediate da HPG nei livelli di estradiolo che si verificano durante un ciclo mestruale di quattro giorni nelle femmine di roditore. Le ricerche hanno rivelato che c'è una corrispondenza tra l'aumento delle concentrazioni di estradiolo durante tutto il ciclo mestruale nelle femmine di ratto e l'attività basale e stress-indotta dell'asse HPA. Di conseguenza, femmine di roditori in diestro⁹⁶ (basso estradiolo) sono simili ai maschi, mostrando una bassa secrezione di glucocorticoidi a riposo e una risposta rapida on-off ai fattori di stress [396, 397]. Femmine in proestro⁹⁷ (alto estradiolo, alto progesterone) ed estro (recente esposizione a picco di estradiolo), in alternativa, hanno livelli basali di ACTH e CORT [395, 398] indotti da stress, elevati. In particolare, l'aumento della risposta dell'asse HPA è massimo al mattino (proestro), quando i livelli di estradiolo stanno raggiungendo il picco, ma non si sono ancora verificati aumenti del progesterone. Il progesterone sembra ridurre gli effetti dell'estradiolo sulla produzione di HPA. Di conseguenza, nelle femmine di ratto ovariectomizzate (OVX) trattate con

⁹⁶ Il diestro è un intervallo di inattività sessuale tra periodi di estro a loro volta corrispondenti alla manifestazione periodica dell'ovulazione nelle femmine dei mammiferi, determinata dalla maturazione o deiscenza dei follicoli ovarici, www.treccani.it

⁹⁷ In biologia, nel ciclo estrale degli animali, la prima fase che segna il risveglio dell'attività riproduttiva durante la quale si ha un accrescimento e un congestionamento della mucosa uterina; è seguita dall'estro vero e proprio durante il quale avviene l'ovulazione. www.treccani.it

fisiologici livelli di estradiolo con o senza progesterone, per imitare il ciclo mestruale, il trattamento con estradiolo migliora maggiormente l'attività dell'HPA rispetto ai trattamenti combinati con estradiolo e progesterone. [395] Così, l'entità della capacità dell'estradiolo di aumentare la produzione di HPA in proestro dipende da un alto o basso livello di progesterone [395, 399]. Questo è ben allineato con i risultati di studi sui roditori che dimostrano che il trattamento con progesterone da solo sopprime la reattività allo stress dell'asse HPA.[400] Anche le femmine di ratto in proestro ed estro hanno un ritorno ritardato alla secrezione basale di glucocorticoidi a seguito di stress [396, 397]. Questo può essere dovuto a una riduzione dei meccanismi di feedback negativo da parte dei glucocorticoidi negativi sull'asse HPA e/o input minori dalle strutture limbiche note per inibire l'asse HPA. [396, 366] Nel complesso, gli studi sulla funzione dell'asse HPA durante il ciclo riproduttivo hanno evidenziato un ruolo importante per l'estradiolo nel controllo della risposta neuroendocrina allo stress.

3.6.6 Estradiolo e asse ipotalamo-ipofisi-surrene

La conferma per gli effetti eccitatori dell'estradiolo è stata trovata a tutti i livelli dell'asse HPA. Nel PVN, l'estradiolo aumenta l'attivazione neuronale indotta dallo stress [401], così come l'espressione dei geni *Crh* e *Avp*. [402, 403] Inoltre, l'estradiolo aumenta il contenuto di POMC mRNA [401] e ACTH [404] nell'ipofisi e aumenta la sensibilità all'ACTH nella ghiandola surrenale. [405] Infine, l'estradiolo interrompe il feedback negativo mediato da GR sull'asse HPA, poiché riduce la repressione del PVN *Crh* da parte dei glucocorticoidi [406] e interferisce con l'espressione GR e il legame nell'ipofisi e nell'ippocampo [407] L'estradiolo aumenta anche i livelli di CBG [408], ma questo non è necessariamente responsabile degli effetti dell'estradiolo sulla risposta allo stress neuroendocrino, poiché l'estradiolo sovraregola l'asse HPA anche in assenza di cambiamenti di CBG [409]. Altri studi mostrano che l'estradiolo inibisce la risposta neuroendocrina allo stress o non ha alcun effetto. [410, 411] In determinate condizioni fisiologiche è stato dimostrato che l'estradiolo può diminuire l'attivazione neuronale del PVN [404] e l'espressione del gene *Crh*. [410, 412] L'evidenza di tali effetti, apparentemente opposti dell'estradiolo sull'attività dell'HPA, può essere dovuto a condizioni sperimentali variabili, come la dose o la durata del trattamento con estradiolo. È interessante notare che uno studio recente ha misurato gli effetti dell'estradiolo sullo stress correlato a comportamenti ansiosi, mostrando che la risposta all'estradiolo è opposta se le femmine sono ovariectomizzate e alimentate con un cibo standard rispetto a una dieta priva di fitoestrogeni. [413] L'attività dell'asse HPA non è sfortunatamente stata misurata in questo studio, ma i risultati suggeriscono che la composizione degli alimenti può influenzare notevolmente il modo in cui gli animali rispondono all'estradiolo ⁹⁸. Inoltre, è probabile che l'azione dell'estradiolo differisca a seconda del coinvolgimento di ER α o ER β . [396] Ad esempio, l'attivazione selettiva di ER α

⁹⁸ Il legame tra cibo e risposta all'estradiolo è un fattore importante quale determinate genere-specifico della malattia.

con propilpirazoloetriolo (PPT) aumenta la secrezione di glucocorticoidi in seguito all'esposizione a fattori stressogeni, mentre l'attivazione selettiva di ER β con diarilpropionitrile (DPN) li diminuisce nelle femmine di ratto ovariectomizzate [396, 414, 415] ER α ed ER β modulano anche l'attività dell'HPA attraverso meccanismi distinti di azione. ER β può modificare direttamente l'azione del PVN e l'output di HPA a valle, poiché è co-espresso dai neuroni PVN che esprimono CRH, AVP e OT [416, 291, 417]. In particolare, la co-espressione di ER β con questi neuropeptidi varia in base alla specie e al neuropeptide esaminato. Ad esempio, ER β si trova in 2/3 dei neuroni AVP nel PVN del ratto, mentre è espresso in <20% di questi neuroni nel PVN del topo [418]. Un totale del 60-80% dei neuroni OT, in alternativa, co-esprimono ER β sia nei ratti che nei topi. [416, 291] In contrasto con le azioni presumibilmente dirette di ER β , ER α può influenzare l'attività dell'HPA in modo più indiretto. Sebbene l'espressione di ER α sia stata recentemente riportata nei neuroni PVN del topo, un'espressione molto limitata è stata trovata nel PVN del ratto. [416, 291] Un'espressione più sostanziale di ER α è stata trovata nelle regioni del cervello che proiettano al PVN, come il peri-PVN, BNST e all'ippocampo, [413, 416] supportando i suoi effetti indiretti sull'attività dell'HPA. Di conseguenza, gli studi indicano che ER α può inibire i meccanismi di feedback negativo dei glucocorticoidi sull'asse HPA disinibendo il segnale inibitorio dal peri-PVN al PVN. [413] Inoltre, l'estradiolo può diminuire gli input eccitatori del PVN vincolando i GPER. Il PVN riceve proiezioni serotoninergiche dai nuclei del rafe mediano e dorsale del tronco cerebrale che generalmente inducono l'attivazione dell'asse HPA [419] e l'estradiolo ha dimostrato di ridurre parzialmente questo effetto con un'azione desensibilizzante sul recettore della serotonina nel PVN [420]. Studi nei ratti ovariectomizzati hanno corrispondentemente dimostrato che il trattamento con un agonista del recettore della serotonina aumenta i livelli di ACTH plasmatico e che la somministrazione di estradiolo limita questo effetto [421]. È interessante notare che GPER, ma non ER β , ha dimostrato di essere necessario per gli effetti desensibilizzanti dell'estradiolo sulla segnalazione della serotonina nel PVN [419, 422].

3.6.7 Le differenze sesso-genere specifiche nell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene: osservazioni conclusive

In sintesi, il quadro generale sembra indicare che gli uomini adulti rispondono allo stress psicologico con maggiori aumenti di cortisolo rispetto alle donne. Si può ipotizzare che da un lato la maggiore reattività allo stress osservata negli uomini potrebbe essere causalmente associata a un aumento del rischio di malattie associate ad alti livelli di cortisolo come malattie cardiovascolari e diabete e può aiutare a spiegare la maggiore prevalenza di queste malattie nei maschi. Dall'altra, invece, la risposta inferiore al cortisolo osservata nelle donne può essere correlata a un'iporeattività dell'asse HPA, che è associato a un aumentato del rischio di malattie autoimmuni, una condizione molto più diffusa nelle donne. I tassi più elevati di depressione e disturbi d'ansia nelle donne potrebbero riflettere risposte iperattive

allo stress in contesti interpersonali. Infine, le differenze di sesso nella struttura delle regioni limbiche del cervello e l'elaborazione cognitiva di un fattore di stress, nonché le differenze negli steroidi sessuali circolanti e nei livelli di CBG possono essere responsabili delle descritte risposte allo stress sessualmente dimorfiche dell'asse HPA.

3.7 L'azione degli estrogeni e il loro recettore sull'asse fegato- intestino-cervello

Fegato e intestino sono due sistemi aperti in grado di ricevere stimoli dall'ambiente esterno e di trasformarli. È interessante valutare se e come gli estrogeni interagiscono con questi due sistemi aperti per confermare l'ipotesi che possano svolgere un ruolo di interfaccia biodinamica. Lo sviluppo e la composizione del microbiota intestinale dipendono fortemente da una moltitudine di fattori ambientali e specifici dell'ospite e, sebbene la popolazione microbica intestinale tenda a rimanere stabile negli adulti, è altamente reattiva alle alterazioni ambientali. La composizione microbica intestinale risente dei livelli di ormoni sessuali e influisce sulle funzioni immunitarie e metaboliche in modo diverso tra uomini e donne. Gli ormoni steroidei possono essere riciclati attraverso il processo di circolazione enteroepatica, in parte regolato attraverso il microbiota. L'aggregato di geni batterici enterici, la cui produzione è in grado di metabolizzare gli estrogeni, è definito "estroboloma". L'estroboloma contribuisce alla quantità totale di estrogeni dell'ospite. Il livello degli estrogeni circolanti dipende dall'attività del microbiota intestinale, dall'attività epatica attraverso l'azione degli acidi biliari (BA) e dall'asse HPA, che a sua volta influenza l'attività epatica e, in generale, l'efficienza della circolazione enteroepatica. Le differenze sesso-genere specifiche già descritte per il microbiota, per l'HPA e per le patologie epatiche come la steatosi epatica, definiscono la diversa interazione fegato-microbiota-HPA tra uomo e donna e sono strettamente legate alla relazione organismo-ambiente.

In questa sessione analizzerò l'azione degli estrogeni a livello del fegato e dell'intestino con particolare attenzione, per quest'ultimo, al microbiota intestinale. La scelta è legata al fatto che entrambi possono essere considerati sistemi aperti perché ricevono dall'ambiente esterno (in input) materia, energia e informazione e dismettono queste componenti dopo averle elaborate. Richiamando l'obiettivo del presente lavoro di ricerca rivolto a individuare negli estrogeni e nel loro recettore una possibile interfaccia biodinamica in grado di inglobare, nelle sue modifiche, input che arrivano dall'interno dell'organismo e dall'ambiente, ritengo sia importante e necessario valutare se e come gli estrogeni interferiscono con questi due "sistemi aperti". L'analisi oltre a poter confermare l'ipotesi da cui sono partita, potrebbe permettere l'individuazione di mediatori biochimici, prodotti dal fegato e dal microbiota, regolamentati dagli estrogeni e in grado di funzionare da markers predittivi per lo sviluppo di una patologia cronica.

3.7.1 Il microbiota intestinale nella relazione organismo-ambiente

Il microbiota intestinale rappresenta l'insieme dei microrganismi presenti nel tratto gastrointestinale come batteri e alcuni virus, batteriofagi e funghi e altre specie ancora da identificare.[423] Lo sviluppo e la composizione del microbiota intestinale

dipendono fortemente da una moltitudine di fattori ambientali e specifici dell'ospite, in particolare quelli presenti nella prima infanzia (cioè condizioni di nascita, modalità di parto, colonizzazione perinatale, ambiente ospedaliero ed esposizione familiare) [424]. Sebbene la popolazione microbica intestinale tenda a rimanere stabile negli adulti è altamente reattiva alle alterazioni ambientali. [425] La diversità geneticamente modificata aumenta dal periodo perinatale alla vita adulta; nell'età avanzata questo andamento si altera drasticamente, mostrando una minore diversità rispetto all'età più giovane. [426] I cambiamenti nella composizione del microbiota intestinale e dei metaboliti da esso prodotti, influenzano le funzioni immunitarie e metaboliche dell'ospite, attraverso meccanismi complessi, che si traducono in diverse condizioni patologiche come l'obesità e i disturbi associati, l'aterosclerosi e le patologie cardiovascolari. Anche nelle malattie neurodegenerative, in cui è sempre più evidente una differenza sesso-genere specifica, sia nell'incidenza che nella modalità di sviluppo (come ho già descritto in precedenza), il microbiota è un importante fattore ambientale che può spiegare le differenze tra uomini e donne. Il microbiota dei pazienti con sclerosi multipla, morbo di Parkinson e autismo genera modelli animali di malattia neurologica quando viene trasferito ai topi, fornendo prove che può svolgere un ruolo causale. [427, 428, 429] In un intestino sano, Bacteroidetes e Firmicutes anaerobici rappresentano oltre il 90% delle specie batteriche totali [430]. I batterioidi sono il phylum più diffuso di batteri gram-negativi e sono considerati altamente benefici, grazie alla loro capacità funzionale di degradare i polisaccaridi e regolare l'assorbimento calorico. [431] Nel caso specifico di Firmicutes, la maggior parte dei batteri intestinali che rappresentano questo phylum sono gram-positivi e sono in grado di produrre diversi acidi grassi a catena corta (SCFA), contribuendo al fenotipo protettivo delle malattie cardiovascolari (CVD). [432] Infatti, una microflora intestinale disbiotica potrebbe influire sullo sviluppo dell'insulino-resistenza e sull'accumulo di grasso. Il microbiota intestinale modula l'immunità della mucosa e l'infiammazione sistemica attraverso diversi meccanismi. Inoltre, regola la permeabilità intestinale, mantenendo l'integrità degli enterociti, delle giunzioni strette e dello strato mucoso protettivo. [433]

3.7.2 Differenze sesso-specifiche nel microbioma⁹⁹:

cross talk bidirezionale tra microbiota e sistema immunitario

La letteratura recente ha evidenziato le differenze di sesso nella composizione del microbioma sia nei modelli animali che negli studi sull'uomo, insieme a un cross-talk bidirezionale tra il microbiota e il sistema endocrino. Studi sull'uomo suggeriscono che le donne possono ospitare un rapporto più elevato di Firmicutes/Bacteroidetes (F/B) rispetto agli uomini. [434] Il rapporto F/B è fortemente influenzato dall'indice di massa corporea (IMC). Tuttavia, le donne mostrano percentuali più elevate di Firmicutes, corrette per mezzo dell'IMC,

⁹⁹ Il Microbiota intestinale è l'insieme di tutti i batteri che popolano l'intestino. Il microbioma è la totalità del patrimonio genetico posseduto dal microbiota, cioè i geni che quest'ultimo è in grado di esprimere.

rispetto agli uomini. [435] Inoltre, nelle donne è stato riscontrato un numero maggiore di Proteobacteria, Veillonella e Blautia. [436] D'altra parte, i soggetti maschi sani mostrano una maggiore abbondanza di Bacteroides-Prevotella rispetto alle femmine, mentre il microbiota della donna in post-menopausa è simile a quello maschile. [437] La composizione microbica intestinale, infatti, risente dei livelli di ormoni sessuali. I batteri producono ormoni (es. serotonina, dopamina e somatostatina), rispondono agli ormoni dell'ospite (es. estrogeni) e regolano l'omeostasi degli ormoni inibendo la trascrizione genica (es. prolattina) o convertendoli nell'ospite (ad esempio, dai glucocorticoidi agli androgeni). D'altra parte, l'ambiente, gli ormoni sessuali e i fattori genetici hanno un effetto significativo sulla composizione del microbiota intestinale: il risultante cross-talk bidirezionale modula il fenotipo della malattia di genere. [438] Ciò suggerisce che le differenze di genere nella composizione microbica dell'intestino possano essere correlate al dimorfismo osservato nell'incidenza e nella progressione delle malattie metaboliche e CV. Al contrario, la perdita della produzione di ormoni sessuali femminili nelle donne in postmenopausa livella le differenze di genere nella composizione del microbiota aumentando l'incidenza di CVD. [439] Altri contributi alla differenza di genere sono gli effetti degli estrogeni sull'integrità della barriera epiteliale intestinale: studi sperimentali condotti su modelli murini hanno dimostrato che le femmine sono più resistenti alle lesioni intestinali rispetto ai maschi. [440] La differenza nella composizione del microbiota tra maschi e femmine potrebbe potenzialmente contribuire alle differenze sessuali osservate nell'autoimmunità. Durante il periodo della pubertà, le cellule sono esposte a livelli più elevati di ormoni sessuali, che influenzano la funzione delle cellule immunitarie e le vie di segnalazione. Pertanto, le prime interazioni ospite-microbo durante l'infanzia potrebbero avere conseguenze profonde e a lungo termine sulla salute dell'adulto, attraverso lo sviluppo del sistema immunitario e l'induzione della tolleranza. [441] Gli ormoni sessuali modulano l'ambiente immunitario locale: l'impatto degli estrogeni sulle varie cellule immunitarie contribuisce a un habitat immunitario iperattivo, mentre gli androgeni (testosterone) mantengono una condizione antinfiammatoria. [442, 443] Le cellule delle femmine sono generalmente più reattive allo stesso stimolo immunologico rispetto a quelle dei maschi. Questa risposta più forte probabilmente contribuisce alla predominanza femminile in molte malattie autoimmuni. [444]

3.7.3 Influenza del microbiota intestinale sugli estrogeni circolanti: la circolazione enteroepatica

Gli ormoni steroidei sessuali e gli acidi biliari (BA), di cui parlerò nel successivo paragrafo, hanno una somiglianza strutturale, poiché sono entrambi derivati del colesterolo, che contiene il nucleo dello steroide ciclico. Gli ormoni steroidei possono essere riciclati attraverso il processo di circolazione enteroepatica, in parte regolato attraverso il microbiota. Pertanto, l'azione di quest'ultimo è fondamentale per definire se gli ormoni steroidei devono essere escreti o riciclati [444]. Le

interazioni tra la segnalazione degli estrogeni e il metabolismo di BA sottolineano l'importanza degli ormoni steroidei sessuali sull'omeostasi acido biliare-microbiota, contribuendo ai fenotipi sesso-specifici. [441, 445] L'aggregato di geni batterici enterici, la cui produzione è in grado di metabolizzare gli estrogeni, è definito "estroboloma". [425] Gli estrogeni circolanti subiscono la fase I del metabolismo epatico: nel fegato, gli estrogeni e i loro metaboliti sono coniugati ed escreti nella bile. Sono deconiugati dalle β -glucuronidasi prodotte dal microbiota, riassorbiti dall'intestino e traslocati nel flusso sanguigno, per agire nei siti distali. In questo modo l'estroboloma contribuisce alla quantità totale di estrogeni dell'ospite. Pertanto, i profili del metabolismo degli estrogeni sistemici possono essere influenzati dall'estroboloma attraverso molteplici meccanismi, come la distinta attività enzimatica che regola l'equilibrio tra steroidi attivi e inattivi. [438] Pertanto, gli estrogeni e il microbiota mantengono la salute fisiologica e l'omeostasi, sia localmente che a livello distale. Una potenziale distruzione dell'omeostasi dell'estroboloma induce una diminuzione degli estrogeni circolanti, così come altri effetti metabolici della disbiosi, portando a condizioni ipoestrogeniche: obesità, sindrome metabolica, CVD e declino cognitivo. [446, 447] D'altra parte, le condizioni iperestrogeniche possono anche essere guidate dall'estroboloma, attraverso la maggiore abbondanza di batteri produttori di β -glucuronidasi, o batteri la cui attività enzimatica è maggiore nelle funzioni deconiugativa e idrossilativa. Questa condizione si traduce in un aumento dei livelli circolanti di estrogeni liberi, che inducono malattie come l'endometriosi e il cancro. [448, 449] Allo stesso modo, gli androgeni coniugati possono essere idrolizzati nel tratto intestinale tramite la β -glucuronidasi batterica in androgeni liberi che vengono riassorbiti. L'aumento dei livelli circolanti di androgeni può indurre malattie legate agli androgeni. Inoltre, i glucocorticoidi possono essere convertiti in androgeni attraverso la capacità di scissione della catena laterale dei batteri. [437, 450] Considerando l'importanza della circolazione entero-epatica con particolare riferimento all'azione degli acidi biliari, analizzerò, di seguito, il ruolo del fegato nel modulare i livelli e l'azione degli estrogeni.

3.7.4 L'interazione fegato-asse ipotalamo-ipofisi-surrene

Il fegato è un organo vitale dalla fisiologia complessa ed essenziale. Svolge molteplici funzioni tra cui: (i) regolazione del glucosio e del metabolismo e omeostasi dei lipidi; (ii) sintesi degli acidi biliari (BA), loro trasporto alla cistifellea, all'intestino e riassorbimento degli stessi dalla circolazione enteroepatica nel fegato; (iii) elaborazione metabolica ed escrezione di sostanze tossiche e droghe xenobiotiche; (iv) sintesi proteine sieriche; (v) coagulazione, fibrinolisi e produzione di piastrine; (vi) produzione di colesterolo precursore degli ormoni steroidei, di BA e dello stesso cortisolo [451]. Il fegato, inoltre, produce l'IGF-1, un mediatore ormonale con un'azione neurotrofica importante a livello cerebrale. L'asse HPA controlla molte funzioni del fegato attraverso le vie di segnalazione neuroendocrine e mediante meccanismi di feedback negativo, in salute e nello stato patologico. Gli

steroidi surrenalici prodotti dalla surrenale per stimolazione di ACTH raggiungono organi vitali come il fegato (che fornisce il colesterolo, substrato per la sintesi degli stessi steroidi) dove si legano a specifici recettori con funzioni trascrizionali. I glucocorticoidi GC si legano ai loro recettori (GR), altamente espressi nel fegato e modulano a loro volta, l'espressione di molti geni coinvolti nella produzione di energia e nell'omeostasi, crescita e infiammazione. Il fegato è principalmente regolato dall'asse HPA, ma come è stato precedentemente descritto, ci sono anche interazioni tra asse HPA e altre vie di segnalazione dipendenti dall'ipotalamo. Mentre i GC stimolano le vie a valle, innescano anche un ciclo di feedback negativo, inibendo la produzione di CRH e ACTH rispettivamente nell'ipotalamo e nell'ipofisi. Il fegato controlla in sintesi la produzione e la distribuzione del carburante energetico in base alla segnalazione dell'asse HPA mobilizzando il glucosio dai depositi di glicogeno.

3.7.5 Fegato colestatico e repressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene

L'infiammazione epatica cronica porta ad un fegato colestatico e alla repressione della funzione dell'asse HPA. Le citochine proinfiammatorie prodotte per infiammazione epatica stimolano all'inizio il rilascio di glucocorticoidi (GC) da parte delle ghiandole surrenali, ma inibiscono anche l'efflusso di acido biliare (BA) dal fegato. La disfunzione epatica può portare, infatti, a ridotta sintesi di cortisolo nella corteccia surrenale. Il colesterolo è il principale precursore della biosintesi del cortisolo e gli studi sperimentali hanno dimostrato che l'HDL è la fonte preferita di colesterolo per la ghiandola surrenale. [452] Un fegato colestatico è associato anche a una disfunzione del ricircolo enteroepatico di BA che possono accumularsi nel cervello con conseguenti danni cerebrali. Una mancata efficienza di controllo a feedback negativo sul cortisolo circolante, porta a livelli di BA alti a livello sistemico. Citochine come IL-1 β , IL-6, IL17, il fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α), l'interferone- γ (IFN- γ), la proteina C-reattiva (CRP) aumentano nel fegato e nel siero di pazienti con malattie colestatiche. [453, 454] È interessante notare che è stata osservata una disparità di sesso per quanto riguarda l'espressione di queste citochine, alcune di esse essendo più diffuse nelle femmine che nei maschi. Le citochine hanno molteplici funzioni, inclusa la segnalazione di inizio della risposta immunitaria al danno epatico, con progressione alla fase proinfiammatoria per il contenimento delle lesioni, seguita dalla riparazione dei tessuti durante una fase antinfiammatoria [455]. Nella colestasi epatica e nella cirrosi, l'infiammazione del fegato è riconosciuta come essenziale per la progressione della malattia, indicando una funzione immunitaria compromessa associata a questi disturbi. Un esempio per capire il collegamento tra fegato e asse HPA, e quindi tra colestasi epatica e repressione dell'asse HPA, è dato dalle segnalazioni immunoepatiche nelle infezioni virali. All'inizio della fase della risposta proinfiammatoria, le citochine rilasciate nella circolazione sistemica, attivano i recettori nelle cellule dell'asse HPA, con conseguente produzione di GC surrenale per contrastare gli effetti negativi dell'infezione. [456] Tuttavia, nell'infiammazione cronica, le condizioni del fegato

peggiorano a causa della compromissione della formazione della bile, e di conseguenza, la funzione dell'asse HPA viene soppressa. Il fegato influenza sia la biosintesi del GC nelle ghiandole surrenali (fornendo colesterolo) che l'eliminazione di GC dalla circolazione sistemica. Quando il fegato è affetto da colestasi, la sua interazione con l'asse HPA diventa disfunzionale e di solito la colestasi epatica è accompagnata da depressione dell'asse HPA. [457] Quindi, un organismo può combattere efficacemente contro le infezioni fintanto che c'è interazione equilibrata del sistema immunitario con l'asse HPA e il fegato.

3.7.6 Acidi biliari: un canale di comunicazione tra fegato, cervello e intestino

Un ruolo fisiologico rilevante del fegato coinvolge la produzione, secrezione e distribuzione della bile. La bile è una miscela complessa di BA, fosfolipidi, colesterolo, elettroliti (Na^+ , K^+ , HCO_3^- , SO_3^{4-} , PO_3^{4-}), bilirubina, aminoacidi, enzimi (alcalini e fosfatasi acida), proteine e peptidi (albumina, ridotta e glutatione ossidato o GSH, GSSG) miscelati in rapporti specifici [458, 459]. Le vie biliari sono una delle principali vie escrettrici per sostanze tossiche, metaboliti xenobiotici, e anche per molecole endogene come colesterolo, bilirubina o BA che possono diventare dannosi quando si accumulano in eccesso in vari tessuti. Le malattie colestatiche sono spesso dovute ad alterazioni geniche che coinvolgono proteine implicate nella complessa distribuzione della bile nell'organismo. La maggior parte delle forme di colestasi sono correlate alla disregolazione dei geni coinvolti nella secrezione biliare dal fegato alle vie biliari, o nel trasporto della bile dalla cistifellea all'intestino o nell'assorbimento di BA dalla circolazione enteroepatica. Colestasi e ittero sono stati trovati in disfunzioni sia ereditarie che acquisite correlate alla produzione biliare e alla circolazione tra fegato e intestino. Dell'importanza del microbiota nella circolazione enteroepatica di BA attraverso l'estroboloma ho parlato nel precedente paragrafo confermando come la qualità della funzionalità intestinale possa contribuire sia al livello di BA che di quello degli steroidi e in particolare degli estrogeni circolanti. Una delle cause dell'alterazione di BA sono proprio i lipopolisaccaridi (LPS) e le endotossine rilasciate dai batteri in varie infezioni microbiche. [460] In risposta a LPS vengono prodotte citochine che attivano i recettori di membrana degli epatociti e colangiociti, con conseguente alterata espressione del trasporto e della funzione di BA. Relativamente all'asse HPA, i glucocorticoidi attraverso il loro recettore GR nel fegato rivestono un ruolo critico nel mantenimento dell'omeostasi sistemica della BA durante il ciclo di alimentazione a digiuno controllando la biosintesi, il riciclaggio e la circolazione enteroepatica di BA [461]. Gli studi hanno dimostrato che la compromissione dell'asse HPA nell'uomo e *knockout* specifico del fegato di GR in topi, ha interrotto il normale circolo sistemico ed enteroepatico di distribuzione di BA [456]. I BA sono anche molecole di segnalazione che si legano a specifici recettori nucleari (NR) e modulano l'espressione genica. Il principale NR che lega BA è l'FXR (fattore farnesoide X) che viene attivato dalle BA e downregola i geni coinvolti nella biosintesi e nel trasporto di BA. Durante la colestasi epatica BA si accumulano nel

fegato e fuoriescono nella circolazione sistemica. I BA e i loro recettori sono stati rilevati nel cervello umano e dei roditori, ma la loro funzione nel SNC è stata studiata solo di recente. Durante la colestasi, i livelli sierici di BA aumentano e sono in grado di accedere al cervello tramite una BBB (Barriera ematoencefalica) divenuta debole poiché BA interrompe le giunzioni strette endoteliali tramite un meccanismo specifico Rac1-dipendente [462], accumulandosi nell'ipotalamo. [463] L'aumento della permeabilità della barriera ematoencefalica è dovuto anche alle citochine proinfiammatorie circolanti, legate sempre alla disfunzione epatica colestasica. I BA vengono trasportati nei neuroni attraverso il trasportatore apicale degli acidi biliari (ASBT) e attivano GR per sopprimere l'espressione ipotalamica di CRH e dell'intero asse HPA. Inoltre, BA influisce sui livelli di GC direttamente nel fegato durante la colestasi. In particolare, BA inibisce il metabolismo del cortisolo nel fegato influenzando enzimi chiave come 5α -R1, 5α -R2, e 5β -reduttasi [464]. Quindi con un processo che si autoalimenta, la mancanza di GC nel fegato altera l'omeostasi BA, causando un aumento della circolazione sistemica di BA con conseguenze a livello cerebrale: BA, dunque, è direttamente coinvolto nella disregolazione dell'asse HPA.

3.7.7 Differenze sesso-genere specifiche nella funzionalità epatica

Il complesso ruolo del fegato fin qui analizzato, con particolare riferimento alla circolazione enteroepatica, la funzione di BA, e l'interazione con il microbiota e con l'asse HPA, ha messo in evidenza come il fegato intervenga in modo determinante nel definire il livello degli steroidi circolanti e, nello specifico di questo lavoro di ricerca, degli estrogeni. Il livello degli estrogeni circolanti, infatti, è determinato dalla funzionalità epatica e dalla corretta distribuzione di BA, poiché il loro precursore è in prevalenza il colesterolo prodotto nel fegato. Un fegato infiammato compromette la produzione di colesterolo e quindi degli steroidi, tra cui rientra lo stesso cortisolo. Tutte le differenze sesso-genere specifiche analizzate in precedenza sia a livello cerebrale che a livello dell'asse HPA vengono acuite da una alterazione della circolazione enteroepatica, poiché il livello di estrogeni circolanti dipenderà dalla loro produzione epatica e dalla loro eliminazione a livello intestinale. Una alterazione dell'asse HPA, infatti, con le differenze sesso-genere specifiche già viste, agisce attraverso i GC sulla funzionalità epatica e, viceversa, una colestasi agisce sull'asse HPA con il rilascio di citochine che, è stato già evidenziato, hanno una differenza sesso-genere specifica in quantità e qualità. Molte malattie epatiche sono inoltre diverse tra uomo e donna contribuendo a definire una ulteriore distinzione sesso-genere specifica nell'interazione fegato-microbiota-HPA. Gli uomini, ad esempio, esibiscono un rischio maggiore di colangite sclerosante primitiva, epatite virale cronica, cirrosi e carcinoma epatocellulare, mentre le donne presentano un rischio più elevato di colangite biliare primitiva e epatite autoimmune. [464] La malattia epatica alcolica è più comune tra gli uomini, poiché gli stessi hanno un consumo di alcol più elevato rispetto alle donne. [465] Tuttavia, la quantità soglia di alcol che provoca una malattia epatica alcolica nelle donne è la metà di quella degli uomini. [466] Questa differenza di sesso è in parte spiegata dall'effetto del

nesso biologico sul metabolismo dell'etanolo che si traduce in donne che hanno concentrazioni ematiche più alte di etanolo rispetto agli uomini dopo aver bevuto la stessa quantità di alcol [464, 463]. L'aspetto più interessante è che la steatosi epatica non alcolica è la causa principale di malattie epatiche croniche in tutto il mondo, con una stima della prevalenza globale del 25%. [467] La steatosi semplice è relativamente una steatoepatite benigna, ma non alcolica, e potrebbe progredire alla cirrosi e al carcinoma epatocellulare. [468, 469] La steatosi epatica non alcolica ha un alto indice di comorbidità cardiovascolare, renale e metabolica, divenendo un onere clinico ed economico. Le comorbidità indicate sono anche quelle patologie in cui è stata maggiormente studiata ed evidenziata la differenza sesso-genere specifica. La steatosi epatica non alcolica colpisce uomini e donne in modo diverso trasversalmente ai gruppi di età. Le donne in età riproduttiva sono protette dalla steatosi epatica non alcolica, con circa il 50% in meno di rischio rispetto agli uomini. [466] Donne in età riproduttiva con steatosi epatica non alcolica sono inoltre protette dalla fibrosi epatica, carcinoma epatocellulare e mortalità. [466] Tuttavia, le donne in postmenopausa perdono questa protezione mentre la menopausa prematura e l'ovariectomia bilaterale sono associate a un maggior rischio di steatosi epatica non alcolica e a complicazioni correlate. [466, 470] Il sesso e gli ormoni sessuali influenzano la patobiologia di steatosi epatica analcolica in modo diversificato dalla distribuzione regionale del grasso corporeo, dal microbioma intestinale, dalla fibrosi alla tumorigenesi e determinano profili di rischio sesso-genere specifici durante il decorso della malattia. [466] Gli estrogeni proteggono le donne dall'obesità viscerale, dall'insulino-resistenza, dalla steatosi epatica non alcolica, cirrosi e carcinoma epatocellulare. [466] Gli androgeni proteggono gli uomini da obesità viscerale, insulino-resistenza e steatosi epatica non alcolica, ma aumentano il rischio per le donne (p. es.: ovaio policistico). [466, 471] I costrutti di genere probabilmente giocano un ruolo nelle differenze di sesso nel rischio di steatosi epatica non alcolica, poiché le donne seguono diete più sane mangiando più frutta e verdura e meno carne e grasso rispetto agli uomini. [472] Dati consistenti su come sesso e genere si intersecano in contesti socioculturali diversi e contribuiscono alla patogenesi della steatosi epatica non alcolica sono da approfondire, ma le evidenze finora prodotte e la grande incidenza di steatosi epatica e delle comorbidità associate, indurrebbe a pensare che la fisiopatologia del fegato debba essere presa in considerazione nello studio sesso-genere specifico delle patologie croniche.

3.8 Gli estrogeni e il loro recettore: una potenziale interfaccia biodinamica per la lettura della complessità?

Gli estrogeni intervengono nel modulare la risposta alle sollecitazioni ambientali mediante la loro interazione con l'asse dello stress HPA e attraverso la funzione sesso-genere specifica del fegato e del microbiota. Per confermare il ruolo di interfaccia biodinamica degli estrogeni è necessario individuare meccanismi molecolari alla base dei processi estrogeno mediati. Modifiche epigenetiche del recettore degli estrogeni intervengono nell'alterazione permanente della risposta allo stress dopo traumi psicologici soprattutto nella prima infanzia, con conseguente predisposizione a patologie diverse. Un

meccanismo molecolare alla base delle modifiche epigenetiche mediate da ER α è quello che coinvolge la proteina umana SIRT 1 che regola l'espressione di ER α e risponde a vari fattori ambientali e composti naturali. Il ruolo svolto da SIRT1 come fattore epigenetico di ER nel dolore cronico conferma l'ipotesi sul ruolo di ER come interfaccia biodinamica capace di trasdurre gli stimoli esterni in una modifica del comportamento.

3.8.1 Modifica epigenetica del recettore degli estrogeni in risposta allo stress sociale

Nei passaggi precedenti è stato evidenziato il ruolo degli estrogeni e del loro recettore a livello cerebrale a partire dall'azione sul dimorfismo sessuale, dalla vita fetale in poi; è stata descritta quindi l'importanza di E ed ER nella modulazione del comportamento socio-sessuale (anche attraverso altri fattori ormonali come OXT) e alcuni studi hanno anche segnalato come l'alterazione dell'attività del gene ER α , in particolari aree cerebrali per meccanismo epigenetico, svolga ruoli centrali nella regolazione duratura dell'espressione di ER α in risposta all'ambiente ormonale, sociale e fisiologico durante lo sviluppo tra i sessi e tra gli individui all'interno dello stesso sesso. È stato evidenziato come i dati raccolti mostrino il potenziale per E2 di influenzare la metilazione genica sui promotori dei propri recettori in regioni cerebrali discrete del cervello in via di sviluppo. Gli estrogeni intervengono nel modulare la risposta alle sollecitazioni ambientali mediante la loro interazione con l'asse dello stress HPA e attraverso la funzione sesso-genere specifica del fegato e del microbiota. Gli estrogeni e il loro recettore risultano quindi ampiamente coinvolti nell'elaborazione e nella modifica della risposta individuale allo stress. Considerando l'obiettivo del presente lavoro di ricerca di individuare un'interfaccia biodinamica in grado di rispondere alle sollecitazioni sia interne che esterne all'organismo, è importante capire se quanto fin qui analizzato, possa essere tradotto attraverso meccanismi biomolecolari a carico dei processi estrogeno-mediati. Al tal fine è interessante valutare se e come gli estrogeni e il loro recettore intervengano nel determinare la risposta a eventi traumatici o comunque a esperienze importanti nella vita che necessariamente comportano un alto grado di personalizzazione della risposta e quindi della modalità di sviluppo della patologia cronica.

Lavori recenti si concentrano sul legame tra stress emotivo e modificazione epigenetica di ER. Gli individui con una storia di abuso o abbandono nella prima infanzia, sono a rischio di sviluppare più tardi, nella vita, una psicopatologia. [473, 474] Queste esperienze avverse possono avere effetti duraturi sul fisiologico adattamento allo stress aumentando il rischio di depressione, [475, 476] disturbi somatici legati allo stress come il dolore cronico e la fibromialgia o disturbo da stress posttraumatico. Si calcola che quasi il 30% di tutti i disturbi psichiatrici possono essere fatti risalire alle avversità dell'infanzia. Nelle donne in cui i disturbi da stress hanno un'incidenza maggiore che negli uomini, le avversità infantili ne aumentano la vulnerabilità. Lo stress precoce della vita può portare a un'interruzione nei

sistemi sensibili allo stress, come l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). I primi anni di vita rappresentano un momento delicato durante il quale l'esposizione duratura a stimoli stressogeni può avere effetti sul futuro adattamento allo stress [477] con conseguenze nella predisposizione a patologie diverse, non solo quelle psicologiche. Un'alterazione del quadro psicologico significa, in primo luogo, una modificazione della personalità che altera la risposta individuale ai determinanti di malattia. È stato evidenziato che gli individui con esperienze di avversità infantili mostrano una caratteristica risposta del cortisolo allo stress. Nello specifico traumi precoci e abusi emotivi nell'infanzia sono stati associati a una diminuzione del rilascio di cortisolo nel test di risposta a desametasone/corticotropina. [478, 479] È stata inoltre osservata una differenza nella risposta del cortisolo rispetto al tipo di trauma, evidente sia in campioni sani che malati a dimostrare che l'alterazione della risposta allo stress nell'asse HPA è indipendente dalla psicopatologia attuale.

Un meccanismo biochimico che può modificare in modo permanente la risposta allo stress è quello epigenetico di metilazione del DNA nei geni correlati all'asse HPA necessario a favorire l'adattamento a possibili future avversità [480, 481] Le modifiche epigenetiche del DNA possono influenzare l'espressione genica e il comportamento per un lungo periodo di tempo e quindi influenzare in modo critico lo stato di salute dell'intero organismo [482]. Si ritiene che la metilazione sia la più stabile modifica epigenetica del DNA ed è stata quindi studiata nel contesto degli effetti a lungo termine delle avversità nella prima infanzia, in salute e malattia. [483, 484] In particolare nelle avversità della prima infanzia sarebbe principalmente coinvolta la metilazione del gene che codifica per il GR (principalmente l'esone 1F del promotore del gene NR3C1¹⁰⁰). [478, 485, 486] Maggiore metilazione di NR3C1 nell'ippocampo, abbassa questa specifica espressione genica e riduce il numero di GR. Questo porta a una diminuzione del ciclo di feedback negativo mediato da GR e, a sua volta, ad una secrezione eccessiva di glucocorticoidi. [487, 488] Una maggiore avversità infantile è associata a una maggiore metilazione in NR3C1 [489, 490]. Questi risultati suggeriscono che le avversità della vita in età precoce potrebbero rappresentare un significativo fattore di rischio indipendente per la metilazione di NR3C1. Diversi studi dimostrano che la metilazione di NR3C1 influisce sulla segnalazione dell'asse HPA nelle donne in misura maggiore rispetto agli uomini. È presumibile, dunque, che gli estrogeni e il loro recettore possano intervenire nel mediare questa metilazione.

Gli studi sugli animali suggeriscono e confermano che il primo ambiente sociale può influenzare l'espressione di ER α . [330] Nei modelli animali, le madri rappresentano la principale fonte di attaccamento sociale. La progenie adulta di madri di roditori che esibiscono un'elevata attività di cura della prole espressa in forma di leccaggio e toelettatura, possiedono una maggiore espressione dell'mRNA

¹⁰⁰ Recettore nucleare: sottofamiglia 3, gruppo A, membro 1; gene codificante delle proteine; specifica in glossario a p. 139.

di ER α nell'MPOA dell'ipotalamo. Questa maggiore espressione è associata a una minore metilazione del promotore di ER α a livello dell'esone 1b. Viceversa, il promotore ER α nella progenie di madri che hanno una minor predisposizione al leccaggio e toelettatura è ipermetilato. [491] Altri studi sugli animali confermano cambiamenti nella metilazione del DNA in ER α durante le avversità della prima infanzia. [492] Negli esseri umani c'è solo uno studio che suggerisce che le avversità infantili potrebbero modificare epigeneticamente la risposta di ER α nelle donne. Fiacco e colleghi [493] (2019) hanno ipotizzato che i livelli di estradiolo (E2) circolante potrebbero mediare l'associazione tra la metilazione di NR3C1 e la risposta dell'asse HPA e questo spiegherebbe perché nelle donne la risposta dell'asse HPA è più sensibile alla metilazione di NR3C1. Più precisamente, E2 ha effetto quando si lega ai recettori degli estrogeni (ER). In questo studio, Fiacco e colleghi [493] hanno proposto la metilazione del DNA dell'ER α come un possibile meccanismo di collegamento tra avversità infantili e rischio di psicopatologia nelle donne. In particolare, hanno trovato un'associazione dose-dipendente tra le avversità dei primi anni di vita e la metilazione complessiva di ER α così come di alcuni singoli CpGs.⁹² Inoltre, una maggiore metilazione di ER α è associata a livelli maggiori di E2 e a un rapporto E2/C più elevato. Infine, la maggior metilazione del promotore NR3C1 è associata a livelli basali di cortisolo più elevati e a rapporto E2/C inferiore. Quanto evidenziato è stato rilevato in donne sane, pertanto questo effetto potrebbe essere ancora più forte nelle popolazioni cliniche e in patologie, come la depressione, che si pensa sia collegata a entrambe le azioni di E e alle avversità della prima infanzia. Come osservato per ER, i dati mostrano che anche la metilazione del DNA di OXT viene modificata in risposta all'esperienza infantile e allo stress sociale. [494, 495]

3.8.2 Il ruolo della sirtuina 1 nella regolazione epigenetica del recettore degli estrogeni nella risposta comportamentale alle condizioni di dolore.

Per l'identificazione delle interfacce biodinamiche è importante, come anticipato, la determinazione dei meccanismi che collegano i segnali ambientali ai modelli di modificazione epigenetica nel promotore ER α e OXT. A questo proposito, è interessante considerare la proteina umana SIRT1, un istone deacetilasi (HDAC) di classe III, che regola l'espressione di ER α e risponde a vari fattori di stress ambientali e composti naturali. L'inibizione dell'attività SIRT1 da parte del sirtinolo sopprime l'espressione di ER α attraverso l'interruzione dei complessi basali di trascrizione¹⁰¹ a livello del promotore ER α . Questo effetto porta all'inibizione dell'espressione genica sensibile agli estrogeni. In esperimenti in vitro, i topi hanno dimostrato che l'inibizione dell'attività della deacetilasi SIRT1 sia attraverso inibitori farmacologici

¹⁰¹ Le cellule eucariotiche contengono tre distinti enzimi di trascrizione (RNA polimerasi), ciascuno responsabile della trascrizione di diverse classi di geni. La trascrizione richiede la formazione di un complesso di inizio a livello dei promotori, la cui struttura varia a seconda della RNA polimerasi coinvolta; tuttavia, quasi tutti i promotori contengono una serie di sequenze conservate, che possono essere riconosciute da specifici fattori trascrizionali; essi servono da innesco per la formazione e la stabilizzazione di tale complesso di inizio. <https://sites.unimi.it/poletti/biologia/TEST1/Trascrizione/Latrascrizione.html>

(sirtinolo) o deplezione genetica altera le vie di segnalazione mediate da ER α . [496] Disturbi emotivi, depressione e punteggi elevati di disfunzioni sessuali sono condizioni comuni di comorbidità che aumentano ulteriormente la gravità e la cronicità del dolore cronico, come osservato nella fibromialgia (FM). Tuttavia, gli individui mostrano notevoli vulnerabilità allo sviluppo del dolore cronico in condizioni simili di dolore. In uno studio su modelli maschi di ratto e topo di dolore neuropatico cronico, è stata identificata SIRT1 nell'amigdala centrale come un regolatore epigenetico chiave che controlla lo sviluppo di disturbi emotivi in comorbidità, alla base della vulnerabilità individuale al dolore cronico. [497] Infatti, i ricercatori hanno scoperto che gli animali più vulnerabili nello sviluppare comportamenti di ansia e depressione sotto la condizione di dolore, mostravano livelli ridotti di proteina SIRT1 nella loro amigdala centrale; il contrario si manifestava in quegli animali resistenti ai disturbi emotivi che potremmo definire resilienti. Questo studio indica che SIRT1 può fungere da potenziale molecola terapeutica per il trattamento individualizzato del dolore cronico con disturbi emotivi vulnerabili. Inoltre, il ruolo svolto da SIRT1 come fattore epigenetico di ER nel dolore cronico e l'effetto sopra descritto confermano l'ipotesi sul ruolo di ER come interfaccia biodinamica capace di trasdurre gli stimoli esterni in una modifica del comportamento.

3.9 Sintesi e conclusione

3.9.1 Premesse

L'incidenza in continuo aumento delle malattie croniche ha intensificato l'attenzione globale sulla prevenzione e il trattamento di malattie cardiovascolari, cancro, diabete, malattie respiratorie croniche, disturbi neuro-cognitivi e patologie autoimmuni. Dalla medicina "principalmente reattiva" del passato si sta passando a un nuovo paradigma, finalizzato a una medicina sempre più preventiva e mirata a un trattamento personalizzato del paziente che viene così valorizzato come unità di analisi. Lo sviluppo della genetica e l'avanzamento delle metodologie di diagnostica molecolare stanno favorendo lo sviluppo della medicina di precisione (specie in ambito oncologico). Tuttavia, i dati messi a disposizione dalle scienze omiche (genomica, epigenomica, trascrittomica, proteomica, metabolomica, microbiomica e nutrigenomica) nello studio delle malattie croniche (quelle cardiovascolari ad esempio), hanno numerosi limiti legati alla variabilità biologica (sesso, età, genetica, etnia, epigenetica, microbioma, fattori ambientali) e a quella metodologica. La complessità dello sviluppo della malattia rende infatti insufficiente l'approccio genetico per diversi motivi: il complesso rapporto gene/gene e gene/ambiente, la molteplicità dei fattori ambientali, la variabilità individuale e i determinanti sociali della malattia. L'OMS definisce i determinanti sociali della malattia "le condizioni in cui le persone nascono, crescono, lavorano, vivono e invecchiano, e l'insieme di forze e sistemi che modellano le condizioni della vita quotidiana". In questo contesto nasce la medicina di genere ovvero un approccio relativamente recente della medicina volto a riconoscere e analizzare le

differenze derivanti dal genere sotto diversi aspetti: anatomico, fisiologico, biologico, funzionale, sociale e nella risposta al trattamento farmacologico. Se il sesso definisce le differenze biologiche, il genere ingloba le differenze socioculturali: ciò che è neutro in una cultura, in un'altra può essere considerato tipicamente maschile o femminile. La diversità biologica tra uomini e donne comprende anche un diverso temperamento e attitudine alla vita di relazione con tutti gli stimoli (determinanti sociali e ambientali) che essa comprende. Questa diversità ha un profondo impatto sia sullo sviluppo, sulla diagnosi e sul trattamento di una malattia che sulla modalità con cui il paziente affronta la patologia. L'obiettivo della medicina di genere è dunque quello di prestare finalmente attenzione a ciò che rende uomini e donne diversi, dal punto di vista biologico, funzionale, psicologico e culturale. La medicina di genere non è né la medicina delle malattie legate al genere, né quella delle malattie che sono prevalenti in un genere. È lo studio di come le malattie differiscono tra uomini e donne in termini di prevenzione, segni clinici, approccio terapeutico, prognosi, impatto psicologico e sociale. Le differenze dipendenti dal sesso e dal genere sono un dato di fatto nella salute e nella malattia umana: le donne e gli uomini sperimentano la malattia in modo completamente diverso. La medicina di genere considera dunque l'individuo nella sua unicità, partendo dalla differenza di sesso per inglobare, in un approccio più propriamente olistico, tutti i determinanti di malattia e proponendosi come una disciplina in grado di esprimere in modo più appropriato la complessità del processo patologico.

3.9.2 La complessità dell'interazione organismo-ambiente letta attraverso l'interfaccia biodinamica

La complessità dello sviluppo della malattia è il risultato dell'interazione tra due sistemi complessi: organismo e ambiente. L'infinità di dati messi a disposizione dalle scienze omiche e la grande variabilità individuale nel processo patogenetico, per i motivi prima descritti, rendono necessario integrare i dati, individuando biomarcatori più stabili e affidabili in grado di essere misurati in modo preciso e veloce. L'interazione tra sistemi complessi, tuttavia, non può avvenire direttamente attraverso un processo causa-effetto, ma mediante strutture che nel contesto dell'interazione organismo-ambiente includono necessariamente l'incorporazione di processi complessi derivati sia dalla fisiologia dell'ospite che dall'ambiente. In accordo con lo studio di Manish Arora e colleghi, queste strutture possono essere identificate come *interfacce biodinamiche*, ovvero strutture dinamiche basate su processi naturali. La biodinamica dell'interfaccia è in grado di definire la natura e l'intensità dei segnali che attraversano i sistemi interagenti in entrambe le direzioni: dall'ambiente all'organismo e da questo all'ambiente, in modo dinamico nello spazio e nel tempo. L'interfaccia è necessariamente dinamica e basata su processi naturali, ma la sua operatività è indipendente da quella dei sistemi interagenti: può e deve essere oggetto di indagine poiché la sua modifica non è paragonabile a quella dei sistemi interagenti presi singolarmente. Nessuna proprietà di un dato sistema può essere isolata e compresa in modo indipendente dal sistema stesso. Le

interfacce biodinamiche potrebbero dunque rappresentare biomarcatori capaci di fotografare nello spazio e nel tempo la complessità dell'interazione tra organismo e ambiente e nella loro autonomia, rispetto ai sistemi interagenti, essere più stabili e affidabili. Per lo scopo di questo lavoro di ricerca è importante valutare l'esistenza di interfacce che possano integrare gli stimoli generati sia da determinanti fisici e biologici che dai determinanti sociali della malattia e, quindi, riflettere nel suo modificarsi, quanto possa incidere, nel processo patogenetico, la vita personale di ogni individuo, uomo e donna, con il suo bagaglio di esperienze. La relazione individuo-ambiente si esprime anche attraverso modifiche del comportamento che vanno a modificare nel tempo, in un *continuum*, l'effetto dell'interazione organismo-ambiente e quindi alimentano la complessità del processo patogenetico, generando una dinamica circolare che l'interfaccia biodinamica è in grado di tradurre modificando la propria struttura biologica. Scopo di questo lavoro di ricerca è individuare un'interfaccia che possa integrare e misurare la variabilità di dati generati dall'interazione dei due sistemi complessi, organismo e ambiente e di valutare quali meccanismi biologici mette in atto per modificarsi al fine di comprendere se può funzionare da strumento di diagnosi e target di terapia per forme croniche di malattia.

3.9.3 Dell'interazione tra medicina di Ildegarda e Medicina di Genere: gli estrogeni e il loro recettore come interfaccia biodinamica?

Lo studio dell'origine della malattia secondo Ildegarda di Bingen (affrontato nel capitolo 2 di questo lavoro di ricerca) ha ispirato l'individuazione degli estrogeni e del loro recettore quale possibile interfaccia biodinamica per la lettura della complessità. Attraverso i simboli delle sue visioni, Ildegarda è stata in grado di descrivere l'intima connessione e interdipendenza tra uomo e cosmo in una visione autenticamente olistica, dove i temi naturali e spirituali sono intrinsecamente connessi. Attraverso i suoi simboli, che lei stessa descrive come in grado di rappresentare tutto l'universo creato, sono iconizzati i determinanti di malattia: fattori naturali, psicologici, fisiologici, ambientali, climatici, spirituali. Il movimento circolare che è sotteso a tutti i processi e, in particolare, alla dinamica che mette in relazione l'organismo umano all'ambiente, rispecchia l'interazione continua e multilivello tra microcosmo e macrocosmo. Con la sua originale teoria umorale ha anticipato i principi della medicina di genere, differenziando i temperamenti (bilioso, melanconico, sanguigno e flemmatico) in base al sesso e, più specificamente, in base al comportamento sessuale. Coniugando l'azione differenziata di flegmi e muchi in risposta alle sollecitazioni ambientali con la diversità di temperamento tra uomo e donna, Ildegarda ha anticipato la distinzione tra sesso e genere: i flegmi dominanti determinano il fenotipo biologico mentre i muchi (sollevandosi) rispondono costantemente alle sollecitazioni interne ed esterne all'organismo e sono in grado di modificare, nel loro perturbarsi, l'intero equilibrio umorale. I muchi potrebbero dunque mediare quelle che oggi definiamo modifiche epigenetiche. Nel descrivere l'equilibrio umorale e le sue alterazioni,

Ildegarda definisce ventiquattro diverse fisiologie raggruppate nei quattro temperamenti a loro volta distinti, come detto, tra uomo e donna. Ildegarda ci suggerisce dunque che le modalità con cui l'uomo e la donna interagiscono con l'ambiente sono diverse, ma ciò che maggiormente sottolinea sono le variabilità comportamentali e di modalità di pensiero che conseguono a questa interazione da lei descritta con il sollevamento dei muchi. Integrando l'importanza che Ildegarda attribuisce alla differenza di sesso e di genere con il ruolo dei muchi, possiamo ipotizzare che la teoria degli umori e delle differenze sesso-genere specifiche evidenti nella teoria ildegardiana possano essere spiegate con le lenti della moderna neuroendocrinologia, vale a dire con gli ormoni e, in particolare, con gli ormoni sessuali steroidei e con i neuropeptidi, che hanno numerosi effetti comportamentali, psicologici e organici sul cervello e sul corpo, in modo diverso tra i sessi e nello sviluppo e nella progressione di diverse patologie cerebrali, comprese le malattie neurodegenerative, ictus o cancro al cervello. Inoltre, in linea con la teoria umorale ildegardiana, gli studi odierni mostrano anche che la variazione comportamentale mediata dagli ormoni e la flessibilità comportamentale all'interno degli individui sono importanti per adattare il comportamento allo stress ambientale.

Nella descrizione del processo patogenetico Ildegarda ha anticipato la funzione dell'asse HPA, dando particolare rilevanza al mondo delle emozioni e dei sentimenti quali principali determinanti dell'origine della malattia, poiché risultato della personale interazione organismo-ambiente e mediatori, nella loro qualità e intensità, proprio dei determinanti sociali della malattia presi in considerazione dalla medicina di genere (es: educazione, stato sociale ed economico, clima, razza). Ildegarda ha poi fornito una descrizione accurata della progressione del processo patogenetico nello spazio e nel tempo mettendo in rilievo oltre al ruolo del cervello quale sede di elaborazione delle esperienze emotive, anche le funzioni del fegato e dell'intestino ovvero di quelli che potremmo definire "sistemi aperti", in grado cioè di rispondere essi stessi a stimoli sia interni che esterni all'organismo. Il processo patogenetico, così descritto, rispecchia la dinamica circolare simboleggiata dalle visioni mistiche di Ildegarda e alla base di tutti i processi viventi. Nell'uomo la circolarità evidenzia l'importanza della vita di relazione che definisce il livello e la complessità dell'interazione organismo-ambiente e che, in Ildegarda, vede nei cinque sensi e quindi nel meccanismo complesso delle emozioni, a sua volta legato all'attività del pensiero e ai processi comportamentali, una base imprescindibile per lo studio del processo patogenetico. La sensibilità è espressione della vita dell'anima nel corpo e pertanto Ildegarda suggella con questa visione, un'interpretazione del processo patogenetico profondamente individuale poiché alimentato dall'esperienza personale di ogni paziente.

Facendo riferimento alla visione ildegardiana è stato analizzato il ruolo degli estrogeni e del loro recettore con particolare attenzione al comportamento sociale, alle modifiche epigenetiche determinate dalla relazione organismo-ambiente soprattutto a carico degli organi e dei processi coinvolti, secondo Ildegarda, nello sviluppo della malattia. È stata valutata l'azione degli estrogeni e del loro recettore

nel cervello, nell'asse HPA, nel fegato e nell'intestino con l'obiettivo di confermare l'ipotesi di partenza ovvero se gli estrogeni e, in particolare, il loro recettore, possono funzionare da interfaccia biodinamica. Una tale conferma permetterebbe di individuare e monitorare, attraverso la modifica dell'interfaccia, lo sviluppo della malattia anche attraverso mediatori dipendenti dall'interfaccia stessa in grado di svolgere il ruolo di markers predittivi. Tali mediatori andrebbero dunque cercati a livello del sangue e di quegli organi che Ildegarda considera tappe fondamentali nel processo patogenetico di ogni forma di malattia cronica. Partendo da tali premesse, ho dunque approfondito il ruolo degli ormoni nella relazione organismo-ambiente e in particolare il ruolo degli estrogeni sia nel comportamento sociale che nel mediare l'azione dell'ambiente sull'organismo attraverso le modifiche epigenetiche.

3.9.4 Il ruolo degli estrogeni e del loro recettore nella definizione del comportamento sociale

Estrogeni, cervello e comportamento sociale.

Gran parte della variabilità di sesso e genere si basa sull'ambiente ormonale. Le risposte tipiche agli ormoni steroidei spaziano dall'organizzazione cellulare durante lo sviluppo prenatale alla risposta genomica, recettoriale e all'attivazione neurochimica nel corso della vita. Gli ormoni sessuali sono coinvolti in molteplici funzioni cerebrali soprattutto legate al comportamento e ai fenomeni di neurogenesi e plasticità cerebrale. L'asse Ipotalamo-ipofisi-gonadi interagisce con l'asse Ipotalamo-ipofisi-surrene ed è quindi coinvolto nella modulazione del comportamento e di tutti quei fattori specificamente coinvolti nelle differenze genere-specifiche. La rete degli estrogeni, in particolare, svolge un ruolo cruciale nel sistema di regolazione principale del cervello. Sotto l'influenza di questa rete, il cervello è in grado di rispondere in momenti appropriati per regolare il proprio metabolismo energetico, come avviene nell'asse estrogeno ovarico-neurale. La via di segnalazione intracellulare, i circuiti neurali e la disponibilità di energia possono essere tutti influenzati dai cambiamenti nella disponibilità di estrogeni e della sua rete recettoriale. Gli estrogeni (E) (estrone, 17 β -estradiolo ed estriolo) esercitano effetti trofici strutturali e funzionali nel cervello dalla prima fase di sviluppo per tutta l'adolescenza e l'età adulta ed è interessante notare che il recettore degli estrogeni (ER) è localizzato nelle regioni cerebrali, che sono coinvolte nella regolazione emotiva e cognitiva. Gli ER sono essenziali per lo sviluppo del SNC regolando la proliferazione neuronale e gliale, la migrazione, la differenziazione, l'attivazione e l'apoptosi dei neuroni. Le due isoforme ER α ed ER β hanno diversa distribuzione tra uomo e donna in alcune aree cerebrali, ma entrambe contribuiscono alla regolazione estrogenica del dimorfismo sessuale nello sviluppo del cervello e l'espressione sessuale tipica dei comportamenti sociali. L'azione centrale degli estrogeni e degli androgeni nella regolazione del comportamento sociale viene mediata anche da ossitocina (OT) e arginina vasopressina (AVP).

Epigenetica degli estrogeni e del loro recettore

L'espressione del comportamento sociale è più complessa del semplice risultato di un particolare modello di stimolazione steroidea gonadica all'interno di un'organizzazione cerebrale specifica per sesso. Il contesto sociale modifica il comportamento suscitato da uno specifico ambiente ormonale. Il cervello è caratterizzato da forte dinamismo e plasticità e l'apprendimento duraturo di alcuni schemi di risposta comportamentale richiedono una sorta di memoria cellulare. Una potenziale fonte di questa memoria sono i cambiamenti epigenetici che forniscono il mantenimento a lungo termine degli effetti ormonali sul cervello. La differenza con cui maschi e femmine generalmente rispondono e quindi si adattano all'esposizione allo stress psicosociale, potrebbe essere dovuta alla differenza degli effetti di attivazione degli steroidi sul comportamento attraverso meccanismi epigenetici. Ai fini della mia ricerca per una valutazione del ruolo degli estrogeni e in particolare del loro recettore quale interfaccia biodinamica, ho approfondito il ruolo dell'estradiolo sui processi epigenetici di metilazione del DNA. Il recettore dominante a livello dello sviluppo è ER α . Il gene ER α subisce alterazioni nella metilazione del promotore sia in condizioni normali che patologiche. La metilazione del promotore di ER α , infatti, è stata segnalata nel colon durante l'invecchiamento e i cambiamenti nell'espressione di ER α sono stati associati alla progressione del cancro al seno e al polmone. L'alterazione dell'attività del gene ER α , in particolari aree cerebrali, dovuta a meccanismi epigenetici come le modificazioni dell'istone e metilazione, sembra svolgere un ruolo centrale nella regolazione duratura dell'espressione di ER α in risposta all'ambiente ormonale, sociale, fisiologico durante lo sviluppo, tra i sessi e tra individui dello stesso sesso. Inoltre, i dati dimostrano il potenziale per E di influenzare la metilazione genica sui promotori dei propri recettori e di quelli correlati in regioni cerebrali discrete del cervello in via di sviluppo. I fattori epigenetici possono modificare la sensibilità agli ormoni in generale e agli estrogeni in particolare, alterando l'espressione del recettore ormonale e gli ormoni possono regolare i fattori epigenetici reclutando regolatori epigenetici del DNA. La natura bidirezionale di questa relazione suggerisce che la capacità degli ormoni di regolare determinate forme di comportamento può dipendere dalla loro capacità di indurre cambiamenti nell'epigenoma. E2 è inoltre in grado di determinare modifiche epigenetiche nell'OXT con un importante impatto, ad esempio, sul comportamento materno, un determinante sociale fondamentale nel primo sviluppo postnatale.

3.9.5 Ruolo degli estrogeni e del loro recettore nell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene

La tipica risposta allo stress comporta l'attivazione del sistema nervoso simpatico e dell'asse Ipotalamo-ipofisi- surrene (HPA), che produce i "mediatori allostatici" primari, come catecolamine e glucocorticoidi, in grado di agire su una serie di sistemi per alterare la fisiologia dell'organismo e il comportamento. Differenze di sesso evidenziate ad ogni livello dell'asse HPA, così come nelle strutture limbiche

regolatorie, possono essere alla base del diverso output dell'asse HPA tra sessi. L'espressione dei geni correlati all'HPA è sessualmente dimorfica. Esistono differenze di sesso anche nei meccanismi di feedback dei glucocorticoidi che possono allo stesso modo contribuire al feedback negativo meno marcato sull'asse HPA nelle femmine che hanno meno recettori ipotalamici per corticosteroidi. Nell'ipofisi le femmine di ratto hanno anche una densità ridotta di MR e GR rispetto ai maschi. Inoltre, la regolazione dei recettori dei corticosteroidi in risposta a fattori di stress acuti varia tra maschi e femmine in strutture coinvolte nella modulazione dell'attività dell'HPA, compreso l'ippocampo, l'ipotalamo e l'ipofisi. L'evidenza scientifica mostra che all'interno dei neuroni CRH, l'espressione di CRH è più alta nelle femmine rispetto ai maschi in alcune regioni del cervello. Inoltre, a livello del recettore, ci sono differenze di sesso nell'espressione, distribuzione, traffico e segnalazione dei recettori e molte, ma non tutte, queste differenze di sesso, sono state collegate a una maggiore sensibilità al CRH femminile. La differenza di sesso nella risposta allo stress trova una spiegazione anche nella presenza di ER α ed ER β sui neuroni CRH e nella loro regolazione della CRH. Infatti, poiché i livelli E sono generalmente più alti nelle donne che negli uomini, anche la risposta a livello del recettore del CRH sarà diversa, con una conseguente diversa risposta allo stress e diversi livelli di disturbi legati allo stress, in cui l'asse HPA gioca un ruolo centrale. L'evidenza scientifica mostra anche che E può modulare l'espressione di citochine e nelle malattie neurodegenerative c'è una differenza di genere nella produzione di citochine, suggerendo questa importante connessione tra citochina ormonale e neurodegenerazione. Le differenze tra i sessi nella risposta neuroendocrina degli adulti allo stress acuto sono dovute in parte alle interazioni tra l'asse HPA e la rete neuroendocrina parallela che controlla la riproduzione, ovvero l'asse Ipotalamo-ipofisi-gonadi (HPG). L'espressione di AR, ER α ed ER β è diversamente distribuita nelle aree cerebrali come l'ippocampo, l'amigdala mediana (MeA), nel nucleo del letto della stria terminale (BNST) e in numerose aree ipotalamiche. Gli steroidi gonadici modulano l'attività dell'HPA mediante meccanismi d'azione distinti. Infine, gli studi sulla funzione dell'asse HPA durante il ciclo riproduttivo hanno evidenziato un ruolo importante per l'estradiolo nel controllo della risposta neuroendocrina allo stress. La differenza sesso-genere specifica della risposta dell'asse HPA, infine, è alla base della diversa incidenza di numerose malattie croniche. Gli uomini adulti rispondono allo stress psicologico con maggiori aumenti di cortisolo rispetto alle donne, con maggiore incidenza di malattie cardiovascolari e diabete. La risposta inferiore al cortisolo osservata, invece, nelle donne può essere correlata a un'iporeattività dell'asse HPA, che è associato a un aumentato rischio di malattie autoimmuni, una condizione, appunto, molto più diffusa nelle donne.

3.9.6 L'azione degli estrogeni nella circolazione enteroepatica

Fegato e intestino possono essere considerati due sistemi aperti perché ricevono dall'ambiente esterno (in input) materia, energia e informazione e dismettono queste componenti dopo averle elaborate. Un'interfaccia biodinamica in grado di

riflettere la complessità dell'interazione organismo-ambiente dovrebbe essere in grado di interagire con questi sistemi promuovendo e modulando il rilascio di fattori che possano concorrere ad effettuare una diagnosi predittiva della malattia cronica. Ho pertanto indagato l'azione degli estrogeni e del loro recettore in questi sistemi.

Microbiota intestinale

Lo sviluppo e la composizione del microbiota intestinale dipendono fortemente da una moltitudine di fattori ambientali e specifici dell'ospite, in particolare quelli presenti nella prima infanzia. Sebbene i componenti principali del microbiota tendano a rimanere stabili negli adulti, sono altamente reattivi alle alterazioni ambientali. Esistono differenze di sesso nella composizione del microbioma (totalità del patrimonio genetico posseduto dal microbiota) sia nei modelli animali che negli studi sull'uomo, insieme a un cross-talk bidirezionale tra il microbiota e il sistema endocrino. La composizione del microbiota, infatti, risente dei livelli di ormoni sessuali. I batteri producono ormoni (es. serotonina, dopamina e somatostatina), rispondono agli ormoni dell'ospite (es. estrogeni) e regolano l'omeostasi degli ormoni inibendo la trascrizione genica (es. prolattina) o convertendoli nell'ospite (ad esempio, dai glucocorticoidi agli androgeni). D'altra parte, l'ambiente, gli ormoni sessuali e i fattori genetici hanno un effetto significativo sulla composizione del microbiota: il risultante cross-talk bidirezionale modula il fenotipo della malattia di genere.

Interazione fegato-intestino: la circolazione enteroepatica

L'aggregato di geni batterici enterici, la cui produzione è in grado di metabolizzare gli estrogeni, è definito "estroboloma". Il livello di estrogeni circolanti dipende dalla funzionalità epatica per la produzione di acidi biliari (BA) in cui viaggiano sia il colesterolo, precursore tanto del cortisolo quanto degli ormoni steroidei, e per la produzione di globulina legante i corticosteroidi che definisce il livello di estrogeni liberi circolanti e quindi disponibili. Dall'altra parte il microbiota definisce quali estrogeni vanno eliminati e quali riassorbiti. L'azione del microbiota è fondamentale per definire se gli ormoni steroidei devono essere escreti o riciclati. L'estroboloma contribuisce alla quantità totale di estrogeni dell'ospite inducendo, in caso di alterazione, una situazione ipoestrogenica o iperestrogenica con conseguente aumento dell'incidenza di specifiche malattie croniche.

Differenze sesso-genere specifiche nell'interazione HPA, fegato e intestino

L'asse HPA controlla molte funzioni del fegato attraverso le vie di segnalazione neuroendocrina e mediante meccanismi di feedback negativo, in salute e nello stato patologico. Il fegato controlla, in sintesi, la produzione e distribuzione del carburante energetico in base alla segnalazione dell'asse HPA, mobilizzando il glucosio dai depositi di glicogeno. L'infiammazione epatica cronica porta ad un fegato colestatico e alla repressione della funzione dell'asse HPA. Le citochine proinfiammatorie prodotte per infiammazione epatica stimolano all'inizio il rilascio

di glucocorticoidi (GC) da parte delle ghiandole surrenali, ma inibiscono anche l'efflusso di acido biliare (BA) dal fegato. La disfunzione epatica può portare, infatti, a ridotta sintesi di cortisolo nella corteccia surrenale per carenza di colesterolo trasportato da BA. Infatti, un ruolo fisiologico rilevante del fegato coinvolge la produzione, secrezione e distribuzione della bile. Le vie biliari sono una delle principali vie escrettrici per sostanze tossiche, metaboliti xenobiotici, e anche per molecole endogene come colesterolo, bilirubina o BA, che possono diventare dannosi quando si accumulano in eccesso in vari tessuti. Le malattie colestatiche sono spesso dovute ad alterazioni geniche che coinvolgono proteine implicate nella complessa distribuzione della bile nell'organismo. L'asse HPA attraverso i recettori per i glucocorticoidi (GR) nel fegato, controlla la sintesi di BA e la circolazione enteroepatica. Durante la colestasi, i livelli sierici di BA aumentano e sono in grado di accedere al cervello tramite una BBB (*Blood Brain Barrier*, Barriera ematoencefalica) divenuta debole poiché BA indebolisce le giunzioni endoteliali. L'aumento della permeabilità della barriera ematoencefalica è dovuto anche alle citochine proinfiammatorie circolanti, legate sempre alla disfunzione epatica colestasica. Il complesso ruolo del fegato con particolare riferimento alla circolazione enteroepatica, alla funzione di BA, e all'interazione con il microbiota e con l'asse HPA, ha messo in evidenza come l'organo epatico intervenga in modo determinante nel definire il livello degli steroidi circolanti e, nello specifico di questo lavoro di ricerca, degli estrogeni. Il livello degli estrogeni circolanti, infatti, è determinato dalla funzionalità epatica e dalla corretta distribuzione di BA poiché il loro precursore è in prevalenza il colesterolo prodotto nel fegato. Una alterazione dell'asse HPA con le differenze sesso-genere specifiche già viste, agisce attraverso i GC sulla funzionalità epatica e, viceversa, una colestasi agisce sull'asse HPA con il rilascio di citochine che, è stato già evidenziato, hanno una differenza sesso-genere specifica in quantità e qualità. Si aggiunge infine che anche le patologie epatiche sono sesso-genere specifiche: una colestasi epatica, dunque, ha un'incidenza e un decorso diverso tra uomini e donne.

3.9.7 Il recettore degli estrogeni nella lettura della complessità organismo-ambiente

Per individuare l'interfaccia biodinamica in grado di rispondere alle sollecitazioni sia interne che esterne all'organismo, è importante trovare i meccanismi biomolecolari alla base dei processi estrogeno-mediati. È stato interessante valutare, a tal fine, se e come gli estrogeni e il loro recettore intervengano nel determinare la risposta a eventi traumatici o comunque a esperienze importanti nella vita che necessariamente comportano un alto grado di personalizzazione della risposta e quindi della modalità di sviluppo della patologia cronica. Lavori recenti si concentrano sul legame tra stress emotivo e modificazione epigenetica di ER. Gli individui con una storia di abuso o abbandono nella prima infanzia, sono a rischio di sviluppare più tardi, nella vita, una psicopatologia. Queste esperienze avverse possono avere effetti duraturi sul fisiologico adattamento allo stress aumentando il

rischio di depressione, disturbi somatici legati allo stress come il dolore cronico e la fibromialgia o disturbo da stress posttraumatico. In particolare, nelle avversità della prima infanzia sarebbe principalmente coinvolta la metilazione del gene che codifica per il GR (principalmente l'esone 1F del promotore del gene NR3C1), con una conseguente minor espressione di GR e una maggior espressione di glucocorticoidi. Una maggiore avversità infantile è associata a una maggiore metilazione in NR3C1. Diversi studi dimostrano che la metilazione di NR3C1 influisce sulla segnalazione dell'asse HPA nelle donne in misura maggiore rispetto agli uomini. È presumibile, dunque, che gli estrogeni e il loro recettore possano intervenire nel mediare questa metilazione. Il meccanismo molecolare che porta a tali modifiche epigenetiche è mediato dalla proteina SIRT1, un istone deacetilasi (HDAC) di classe III, che regola l'espressione di ER α e risponde a vari fattori di stress ambientali e composti naturali. Il ruolo svolto da SIRT1 come fattore epigenetico di ER nel dolore cronico conferma l'ipotesi sul ruolo di ER come interfaccia biodinamica capace di tradurre gli stimoli esterni in una modifica del comportamento sociale.

3.9.8 Conclusione

Il presente lavoro di ricerca ha confermato la grande complessità che è all'origine della malattia e che è legata non solo all'interdipendenza tra essere umano e ambiente, ma anche al legame essenziale tra coscienza e organismo, mente e cervello. Per comprendere la malattia è indispensabile leggere il corpo come uno spazio permeabile e fluido dove si fondono più dimensioni: organica, psicofisica, culturale e spirituale, esattamente come Ildegarda di Bingen ha prefigurato nei simboli delle sue visioni. La necessità di interpretare questa complessa dinamica tra organismo e ambiente, che è vissuta in modo assolutamente personale da ogni individuo e che la moderna medicina di precisione non è in grado di interpretare in modo esaustivo, mi ha spinto ad approfondire il pensiero di Ildegarda, soprattutto in relazione ai caratteri distintivi della sua teoria umorale che intercettano diverse anticipazioni riguardo ai principi della medicina di genere. Ildegarda ha sottolineato nei suoi testi non solo la differenza tra uomo e donna relativamente al temperamento innato, ma anche rispetto allo sviluppo della malattia. Uomo e donna reagiscono in modo diverso ai determinanti di malattia e tale risposta viene da Ildegarda descritta attraverso l'instaurarsi di connessioni neuronali differenti a livello cerebrale che si esplicitano con attività del pensiero diversificate: agli stimoli esterni conseguono emozioni e uno stato del sentire che, dice la badessa, può dare vita a buoni o cattivi pensieri. 'Buono' per Ildegarda è riuscire a vivere la relazione con l'altro e più estesamente con l'ambiente, nella direzione di uno sviluppo dell'autoconsapevolezza e del riconoscimento di sé. Poiché il pensiero «che entra come dal fegato», «porta della malattia» si genera per l'attivazione di circuiti neuronali, a loro volta modulati e modificati sotto il continuo stimolo della vita emotiva (attività per Ildegarda, ascritta all'anima), il lavoro di ricerca è partito proprio dal cercare di trovare una chiave di interpretazione della complessità della

relazione uomo-ambiente, ponendo al centro le esperienze emotive del singolo individuo, uomo e donna. Tali esperienze sono quelle che plasmano la vita personale di ognuno e che rendono ogni uomo e ogni donna diverso dall'altro, con una diversa capacità di vivere la malattia e di rispondere al processo di cura. Ildegarda, infatti, riteneva fondamentali come determinanti di malattia non solo i fattori fisici e ambientali; le sue visioni ci spingono ad andare oltre il visibile e a considerare anche e soprattutto il legame dell'uomo con il creato da un punto di vista esistenziale. I determinanti di malattia, letti attraverso l'esperienza emozionale (che come detto in precedenza, si fissa a livello cerebrale modificando il connettoma) diventano, allo stesso tempo, origine di un 'disagio fisiologico', che Ildegarda descriverebbe come disallineamento tra flegmi e muchi, e di un 'disagio esistenziale'. Il concetto di fluidità e di permeabilità è presente in tutte le visioni ildegardiane e nella sua teoria umorale. Fluida è, per Ildegarda, la stessa 'complessione corporea' che si modifica in funzione delle relazioni complesse e multilivello tra organismo e ambiente e che può essere definita come 'interfaccia tra anima e corpo' ovvero tra fisiologia e 'vita sensibile dell'anima nel corpo'. Attraverso la sua teoria umorale e la sensibilità di risposta dei muchi alle sollecitazioni ambientali, Ildegarda ha anticipato gli effetti dell'ambiente sull'organismo ovvero quelle che oggi definiamo modifiche epigenetiche e che, attraverso ventiquattro diverse fisiologie e quattro temperamenti, è riuscita a descrivere distinguendo il 'sesso' (differenze biologiche innate) dal 'genere' (differenze correlate alle modifiche epigenetiche in grado di modulare l'espressione genica e i fenotipi biologici). Ispirata dai simboli ildegardiani, dalla sua sorprendente capacità di leggere e interpretare il legame tra tutti i processi viventi attraverso una dinamica circolare e dal ruolo di interfaccia della 'complessione corporea', in grado di tradurre il massimo livello di complessità che è quello del dialogo tra anima e corpo, ho ipotizzato che si possano individuare, sulla base delle evidenze scientifiche attuali, interfacce in grado di leggere il livello di fluidità e complessità della relazione tra organismo e ambiente. Secondo il lavoro di Manish Arora et al. l'interfaccia, struttura basata su processi naturali, deve essere necessariamente dinamica, poiché solo in questo modo può riflettere la molteplicità delle interrelazioni tra sistemi complessi, espressa dall'integrazione di più livelli di organizzazione e dall'implicazione di diversi percorsi causali paralleli e sequenziali. L'interfaccia deve essere inoltre indipendente dai sistemi interagenti e, pertanto, misurabile. Partendo da queste premesse e ponendo al centro sia le esperienze emotive che la differenza sesso-genere specifica, suggerite dall'interpretazione dei testi ildegardiani, ho ipotizzato che gli estrogeni e il loro recettore possano svolgere un ruolo di 'interfaccia biodinamica' per la lettura della complessità organismo-ambiente. Gli estrogeni e il loro recettore rispondono ai suddetti requisiti, confermando non solo la differenza sesso-genere specifica nell'origine e nello sviluppo della malattia, ma anche aiutando a definire un processo patogenetico in grado di riflettere quella dinamica circolare descritta da Ildegarda con stadi fondamentali spazio-temporali comuni a tutte le forme di malattia cronica. Ispirata dall'analisi dei testi di Ildegarda di Bingen relativamente al suo pensiero

antropologico come certamente dalla sua teoria umorale, che ho cercato di tradurre revisionando gli ultimi lavori scientifici nel campo della neuroendocrinologia, sono arrivata a formulare l'ipotesi [498] che il recettore degli estrogeni possa essere un'ideale interfaccia biodinamica: considerata la sua capacità di modulare l'interazione tra i fattori di stress socio-ambientali esterni, il corpo e le conseguenti modificazioni comportamentali, potrebbe essere un fattore sfidante da tenere in considerazione durante la diagnosi della malattia, per l'interpretazione del suo meccanismo molecolare e infine nella scelta di un trattamento medico. Nell'ultimo decennio, l'accumulo di prove scientifiche ha individuato il ruolo degli estrogeni nella plasticità neuronale e nella neurodegenerazione; di conseguenza una piena comprensione del meccanismo molecolare innescato dagli estrogeni può fornire possibilità profonde ed entusiasmanti per il futuro trattamento, ad esempio, della malattia dipendente dall'età, associata alla regolazione dei livelli di ormoni sessuali. È interessante ancora notare che, seguendo il pensiero ildegardiano che vede nelle disfunzioni a carico di cervello, fegato e intestino stadi fondamentali del processo di insorgenza della malattia con un ruolo preciso a livello spazio-temporale, si può arrivare a definire quello che potremmo chiamare un processo patogenetico 'sesso-genere specifico', dando rilevanza, nel contempo, a tutti i determinanti biologici e sociali della malattia. Tale modello permetterebbe di individuare altri mediatori estrogeno-dipendenti prodotti da quelli che ho definito 'sistemi aperti', come markers predittivi della malattia. Fanno da esempio BA, le citochine epatiche, LPS prodotti dal microbiota intestinale. Ho così dato evidenza anche all'importanza che Ildegarda attribuiva al sangue e al suo 'sapere' nonché a quella 'bile' che oscura il cervello e che, se domata, può permettere la regressione da una forma acuta di malattia, anziché il passaggio ad una forma cronica.¹⁰² Nella bile potremmo infatti leggere l'importante ruolo svolto dai BA in tutta l'omeostasi degli estrogeni e quindi delle conseguenti loro azioni a livello dell'asse HPA e di tutti quei processi cerebrali che regolano il comportamento sociale, nonché i danni cerebrali che BA, se in eccesso, possono causare nel cervello. Prendendo spunto da quanto osservato con gli estrogeni, si può argomentare che tali interfacce osservate da una prospettiva molecolare più profonda, siano fondamentali per comprendere come creare: 1) un modello di approccio al trattamento più completo ed efficiente; 2) un modello di prevenzione delle malattie, in grado di leggere la complessità uomo-ambiente. La mia lettura e interpretazione della medicina di Ildegarda di Bingen mi ha portato a identificare il recettore degli estrogeni come interfaccia molecolare [498] ma, ritengo che accanto ad esso, molto probabilmente, possano esistere altri fattori in grado di agire come interfacce biodinamiche. (fig. 8)

Tutte queste probabili interfacce dovranno sempre comunque essere considerate in una logica sesso-genere specifica da cui non si può più prescindere. In conclusione, il mio studio di ricerca ha messo in evidenza che certamente la mistica e profetessa Ildegarda di Bingen ha anticipato i principi della 'medicina di genere', disciplina

¹⁰² Vedi Cap.2 p. 58-60.

medica indubbiamente interessata a indagare i determinanti di malattia connessi con il percorso educativo, sociale, geografico, etnico di ogni individuo, considerato sempre più come persona e non solo come paziente. La medicina di genere potrebbe, dunque, meglio rappresentare anche se in modo non ancora esaustivo, il messaggio insito nel pensiero ildegardiano. Con ‘non esaustivo’ intendo che la medicina di genere non è ancora in grado di inglobare anche una visione più profondamente spirituale che leghi in modo invisibile, ma profondo, gli eventi umani a quelli ambientali (e con questo intendo, in modo ildegardiano, cosmici), dove in ultima analisi è la coscienza di ognuno, nel suo processo di affermazione attraverso ‘la relazione sensibile’ con il cosmo, a definire la propensione alla malattia. La visione ildegardiana anticipa inoltre il progresso attuale verso una medicina sempre più precisa che tiene conto delle differenze individuali ma, allo stesso tempo, rende necessario inglobare la visione deterministica in una più specificamente olistica, in grado di ‘comprendere’, nel significato ildegardiano del termine, l’origine della malattia. (fig.8)

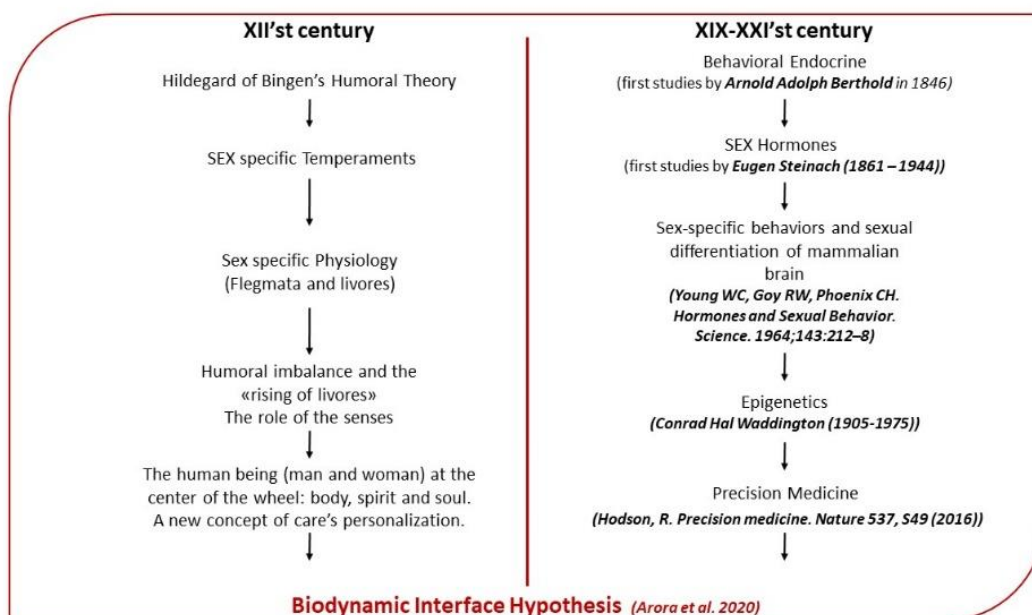


Figura 8. Tratta da: *On the Interplay Between the Medicine of Hildegard of Bingen and Modern Medicine: The Role of Estrogen Receptor as an Example of Biodynamic Interface for Studying the Chronic Disease's Complexity*, di Melino S. e Mormone E. In: *Front Neurosci.* 2022 May 25;16:745138. *Parallelismo tra medicina ildegardiana e medicina moderna: a sinistra del diagramma di flusso sono riassunti i principali aspetti della medicina ildegardiana, che trovano riscontro, a destra, nelle discipline scientifiche moderne.*

La comprensione è una facoltà dello Spirito ed è cogliere l’essenza dei processi che legano tutte le creature in quella loro reciproca dinamica relazionale che dà significato all’esistenza di tutto il creato. Per arrivare a un tale livello di comprensione e di interpretazione della complessità è necessario riscoprire i fondamenti della cultura medievale. A tal proposito, Florenskij [499] scrive che nella storia si ripete un alternarsi ritmico di cultura medievale e rinascimentale. La cultura medievale si distingue per «organicità, oggettività, concretezza» mentre la rinascimentale che governa il nostro tempo, si caratterizza per «frammentarietà,

soggettivismo e astrattismo». Pertanto, secondo il teologo e filosofo russo, la cultura medievale è più adatta in senso essenzialmente scientifico a cogliere l'intero invece che le singole parti. Con questo lavoro di ricerca ho voluto quindi dare un altro messaggio destinato non soltanto a dare una valenza scientifica all'interpretazione ildegardiana del processo patogenetico, ma è anche mia intenzione stimolare a una rilettura dei testi antichi, non con la presunzione di vedere in essi una conferma di quanto stiamo scoprendo ora, o per lo meno non solo questo, ma soprattutto invitare a riscoprire nella cultura antica e nello specifico del mio lavoro di ricerca, nella tradizione monastica benedettina, culla della cultura occidentale, ispirazioni per una nuova visione antropologica, in grado di inglobare il particolare e l'universale, la materia e lo Spirito, Spirito che non deve essere visto come altro dal pensiero scientifico, ma come la parte invisibile e sostanziale della vita. Vita e Spirito sono due facce della stessa realtà che ben sono rappresentate dal linguaggio simbolico medievale e nello specifico del mio lavoro di ricerca, dai simboli ildegardiani. Solo una nuova antropologia può davvero ispirare nuovi modelli di studio in tutte le discipline, poiché sia le dottrine umanistiche che quelle scientifiche concorrono, secondo la visione ildegardiana e quella medievale, a conoscere davvero l'origine della malattia legata al percorso esistenziale del singolo individuo.

GLOSSARIO

GLOSSARIO DEGLI ACRONIMI E DELLE ABBREVIAZIONI IN USO

ACTH: ormone adrenocorticotropo o corticotropina. È un ormone polipeptidico prodotto nell'ipofisi (ghiandola pituitaria). La sua funzione principale consiste nello stimolare la secrezione di altri ormoni, in particolare i glucocorticoidi (tra cui il cortisolo) da parte dei surreni (corteccia surrenalica). La sua secrezione presenta un andamento circadiano con un picco massimo che precede il risveglio ed una graduale diminuzione fino a raggiungere il livello minimo nella notte.

AD: Morbo di Alzheimer. La malattia di Alzheimer è una malattia neurodegenerativa con perdita progressiva della funzione mentale. È caratterizzata dalla degenerazione del tessuto cerebrale, con perdita di cellule nervose, accumulo di una proteina anomala chiamata beta-amiloide e sviluppo di intrecci neurofibrillari.

APOE: Apolipoproteina E. È una proteina che favorisce il trasporto dei lipidi (acidi grassi e colesterolo) nel sangue. È riconosciuta da specifici recettori presenti sulla superficie delle cellule; il legame con tali recettori permette l'ingresso dei lipidi all'interno delle cellule, dove vengono usati o immagazzinati, o ne stimola il passaggio e quindi l'escrezione nel fegato. Esistono 3 forme alleliche del gene codificante per l'ApoE, chiamate e2, e3 ed e4. Ciascuna persona eredita un allele da ciascun genitore.

AR: recettore degli androgeni

ASBT: Trasportatore apicale degli acidi biliari. Media un meccanismo di assorbimento attivo degli acidi biliari, in particolare a livello dell'ileo. Dopo il passaggio attraverso la mucosa, i sali biliari si staccano dai lipidi passando nei vasi portali, mentre i grassi entrano nei vasi linfatici.

ASD: Disturbi dello spettro autistico. Sono condizioni nelle quali le persone hanno difficoltà a stabilire relazioni sociali normali, usano il linguaggio in modo anomalo o non parlano affatto e presentano comportamenti limitati e ripetitivi. Inoltre, manifestano difficoltà di comunicazione e relazione con gli altri.

AVP: Vasopressina o ormone antidiuretico. È una sostanza di natura peptidica secreta dall'ipofisi posteriore, ma prodotta principalmente a livello ipotalamico. La vasopressina gioca un ruolo importante nella regolazione del volume plasmatico e, come tale, contribuisce a mantenere costante la parte liquida del sangue, chiamata plasma.

BA: acido biliare. Gli acidi biliari sono formati nel fegato a partire dal colesterolo, sono concentrati nella colecisti ed escreti, con la bile, nell'intestino tenue in seguito ad un pasto. Nell'intestino emulsionano i grassi e facilitano l'assorbimento dei nutrienti.

BBB: Barriera ematoencefalica. Struttura funzionale interposta fra sangue e parenchima nervoso, che regola selettivamente il passaggio sanguigno di sostanze chimiche da e verso il cervello, proteggendo il sistema nervoso da avvelenamenti e intossicazioni. È costituita dall'endotelio dei capillari sanguigni del cervello, dalla tunica elastica e avventizia e da cellule gliali (astrociti). Permette il passaggio di sostanze necessarie alle funzioni metaboliche ed al sistema enterocettivo.

BNST: Nucleo del letto della stria terminale. La stria terminalis (o stria terminale) è una struttura del cervello costituita da una fascia di fibre che corre lungo il margine laterale della superficie ventricolare del talamo. Gruppi di neuroni nella stria terminale costituiscono il nucleo del letto della stria terminale, che è funzionalmente connesso con alcuni nuclei dell'amigdala. L'attività del nucleo

del letto della stria terminalis è correlata all'ansia in risposta ad una minaccia. Si ritiene che agisca come punto di collegamento all'interno dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e ne regoli l'attività in risposta allo stress acuto.

CBG: Transcortina Globulina legante i corticosteroidi. La transcortina è prodotta dal fegato ed è regolata dalle concentrazioni di estrogeni. I livelli plasmatici di transcortina tendono ad aumentare durante la gravidanza, e sono diminuiti in soggetti affetti da cirrosi. Controlla il livello di corticosteroidi circolanti.

CD40: è una proteina costimolatoria che si trova sulle cellule presentanti l'antigene ed è necessaria per la loro attivazione. Il recettore proteico codificato da questo gene è un membro della superfamiglia dei recettori del fattore di necrosi tumorale (TNF). Questo recettore è essenziale nella mediazione di un'ampia varietà di risposte immunitarie e infiammatorie, tra cui il cambio di classe di immunoglobuline dipendente dalle cellule T, lo sviluppo delle cellule B di memoria e la formazione del centro germinale.

CORT: Cortisolo e corticosterone. Gli ormoni glucocorticoidi (cortisolo e corticosterone) sono gli ormoni effettori del sistema neuroendocrino dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). CORT è un segnale intercellulare sistemico il cui livello varia prevedibilmente con l'ora del giorno e aumenta dinamicamente con fattori di stress ambientali e psicologici. Questo segnale ormonale viene utilizzato praticamente da ogni cellula e sistema fisiologico del corpo per ottimizzare le prestazioni in base alle esigenze circadiane, ambientali e fisiologiche.

Crh: Gene che codifica per CRH

CRH: Ormone di rilascio della corticotropina. È un ormone polipeptidico ipotalamico, nonché un neurotrasmettitore, coinvolto nella risposta agli stress. Il CRH è prodotto dalle cellule neuroendocrine del nucleo paraventricolare dell'ipotalamo; è rilasciato dalle terminazioni di tali neuroni nell'eminenza mediana della neuroipofisi. Entra nei capillari primari del circolo portale dell'adenoipofisi, i quali lo portano alle cellule corticotrope dell'adenoipofisi. Sotto tale stimolazione dette cellule rilasciano corticotropina (ACTH)

CV: Cardiovascolare . Vedi CVD

CVD: Patologie cardiovascolari. Le malattie cardiovascolari sono un gruppo di patologie cui fanno parte le malattie ischemiche del cuore, come l'infarto acuto del miocardio e l'angina pectoris, e le malattie cerebrovascolari, come l'ictus ischemico ed emorragico.

DHT: Diidrotestosterone. È l'ormone androgeno più potente dell'organismo e la sua attività è 4-5 volte superiore rispetto a quella del testosterone da cui si forma per azione della 5- α reduttasi.

DOC: Desossicorticosterone. Detto anche 11-deossicorticosterone o 21-idrossiprogesterone, è un ormone steroide prodotto dalla ghiandola surrenale che possiede attività mineralcorticoide e agisce come un precursore dell'aldosterone.

E: Estrogeni. Si tratta di ormoni steroidei, che prendono il loro nome dall'estro e sono presenti in entrambi i sessi, anche se nelle donne in età fertile raggiungono livelli sierici molto più alti. Gli estrogeni promuovono la formazione dei caratteri sessuali secondari femminili, come il seno, l'allargamento del bacino e sono coinvolti nella proliferazione dell'endometrio e in diversi fenomeni del ciclo mestruale. Tre dei maggiori estrogeni nelle donne sono il 17 β estradiolo (E2), l'estriolo (E3) e l'estrone (E1).

E2: Estradiolo. L'estradiolo (E2) è un ormone sessuale, il più importante tra gli estrogeni umani. Tipico della donna durante il periodo fertile, l'estradiolo è prodotto in concentrazioni inferiori anche dall'organismo maschile.

ER: Recettore per gli estrogeni

ERE: Region Respons Elements. Sono regioni specifiche di DNA cui si lega il complesso estrogeno-recettore quando migra nel nucleo della cellula, modulando il processo di trascrizione di geni bersaglio degli estrogeni.

ER α : Recettore alfa degli estrogeni. Noto anche come NR3A1 (recettore nucleare sottofamiglia 3, gruppo A, membro 1), ER α svolge un ruolo nello sviluppo fisiologico e nella funzione di una varietà di sistemi di organi a vari livelli, inclusi i sistemi riproduttivo, nervoso centrale, scheletrico e cardiovascolare. Di conseguenza, ER α è ampiamente espresso in tutto il corpo, inclusi utero e ovaie, organi riproduttivi maschili, ghiandola mammaria, ossa, cuore, ipotalamo, ghiandola pituitaria, fegato, polmone, rene, milza e tessuto adiposo

ER β : Recettore beta degli estrogeni. Il legame e la stimolazione del recettore ER-beta svolge azione modulante una eccessiva crescita di cellule del tessuto mammario ed è correlato a un rallentamento della crescita delle cellule tumorali. Media un'azione riparativa ed è ubiquitario.

ESR1: Gene che codifica per il recettore ER α dell'estradiolo

ESR2: Gene che codifica per il recettore ER β dell'estradiolo

Fenotipo È il risultato dell'interazione tra il genotipo di un individuo e l'ambiente nel quale i geni si esprimono.

FM: Fibromialgia. La fibromialgia o sindrome fibromialgica è una malattia cronica che provoca dolore diffuso, astenia (ovvero indebolimento e stanchezza ingiustificate da uno sforzo fisico) e rigidità muscolare.

FOS: Famiglia di geni che codificano per proteine implicate come regolatori della proliferazione, differenziazione e trasformazione cellulare. In alcuni casi, l'espressione del gene FOS è stata anche associata alla morte cellulare per apoptosi.

GABA e vie gabaergiche: Acido Gamma ammino butirrico. Neurotrasmettitore di tipo inibitorio, il più importante del sistema nervoso centrale. I recettori dell'acido gamma-aminobutirrico sono classificati come GABA-A (che attivano i canali del cloro) e GABA-B (che promuovono la formazione di adenosina-monofosfato ciclico). I recettori GABA-A rappresentano il sito d'azione di molti farmaci neuroattivi, inclusi le benzodiazepine, i barbiturici, la picrotossina e il muscimolo. L'alcol si lega anche ai recettori GABA-A. I recettori GABA-B sono attivati dal baclofen, utilizzato per il trattamento della spasticità muscolare (p. es., nella sclerosi multipla).

GC: Glucocorticoidi. Ormoni steroidei sintetizzati dalla corteccia del surrene e importanti nel metabolismo del glucosio

Genotipo: Il genotipo di un individuo è dato dal suo corredo genetico: rappresenta ciò che è "scritto" nel DNA contenuto nel nucleo di tutte le sue cellule ed è quindi immutabile.

GPER: Recettore degli estrogeni accoppiato a Gproteina. GPER è un recettore di membrana accoppiato alle proteine G ed è localizzato nel reticolo endoplasmatico; la sua alta affinità per gli estrogeni determina una regolazione cellulare molto più veloce, perché non genomica: agisce infatti su altri messaggeri presenti all'interno della cellula e non direttamente sul DNA

GR: Recettore dei glucocorticoidi

GSH o GSSG Glutazione: è un tripeptide naturale, vale a dire una sostanza costituita da tre amminoacidi, nell'ordine acido glutammico, cisteina e glicina. Questa particolare composizione chimica conferisce al glutatione un'elevata capacità di ossidarsi o ridursi, proteggendo le proteine e gli altri composti ossidabili dall'azione deleteria dei radicali liberi.

HPA: Asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Principale effettore della risposta individuale di stress, di concerto con le branche simpatica e parasimpatica del sistema nervoso autonomo (che agisce tramite rilascio di adrenalina e noradrenalina), a una situazione potenzialmente pericolosa.

HPG: Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. È l'asse neuroendocrino che gestisce il sistema riproduttivo ovvero controlla il corretto sviluppo dei gameti, il rilascio degli ormoni gonadici, la gestazione nonché i comportamenti riproduttivi e parentali.

IFN- γ : Interferone- γ . È una citochina che fa parte della famiglia degli interferoni ed è prodotto dai linfociti B.

IGF-1 Somatomedina: fattore di crescita insulino simile (IGF-1 insuline-like growth factor). È un ormone di natura proteica con una struttura molecolare simile a quella dell'insulina. L'IGF-1 riveste un ruolo importantissimo nei processi di crescita del bambino e mantiene i suoi effetti anabolici anche in età adulta.

IL: Interleuchina. Le interleuchine sono proteine secrete da cellule del sistema immunitario (Linfociti, cellule NK, fagociti, cellule dendritiche) e, in alcuni casi, anche da cellule endoteliali e cellule epiteliali, durante la risposta immunitaria. Grazie alla secrezione di interleuchine le cellule del sistema immunitario possono regolare l'attività di altre cellule, innescando uno dei più importanti meccanismi di comunicazione cellulare a livello del sistema immunitario. La loro azione può essere autocrina, paracrina e, in rari casi, endocrina.

LES: Lupus eritematoso sistemico. È una malattia del connettivo (connettivite) caratterizzata da manifestazioni eritematose cutanee e mucose, sensibilità alla luce del sole e coinvolgimento sistemico di quasi tutti gli organi e apparati come il rene, le articolazioni, il sistema nervoso centrale, le sierose e il sistema emopoietico, dovute a deposito di immunocomplessi e complemento.

LPS: Lipopolisaccaride. È uno dei componenti della membrana cellulare esterna dei batteri Gram-negativi. Si trova nel foglietto esterno della membrana esterna di questa classe di batteri, mentre il foglietto interno è costituito da fosfolipidi. Si tratta di una grande molecola costituita da una porzione lipidica e una polisaccaridica in grado di suscitare forti risposte immunitarie negli animali.

MBH: Area medio basale dell'ipotalamo. Per ipotalamo medio basale si intende la parte mediana ed inferiore dell'ipotalamo includendo in questo l'eminenza mediana, i nuclei arcuati, parte dei nuclei ventromediali, paraventricolari, l'area premammillare e i corpi mammillari escludendo l'area preottica e il nucleo supraottico. La porzione centrale dell'ipotalamo contiene terminazioni nervose di assoni (originati dalla porzione ventrale) secernenti i *releasing hormones* come l'ormone di rilascio della tireotropina (TRH).

MC: Mineralcorticoidi. I mineralcorticoidi sono un gruppo di ormoni steroidei prodotti dal surrene nella sua porzione più esterna, detta corticale o corteccia surrenale. Rappresentano una sottocategoria dei corticosteroidi. Regolano il ricambio idrico e salino.

MD2: Diabete mellito di tipo 2. È una malattia cronica non trasmissibile caratterizzata da elevati livelli di glucosio nel sangue ed è dovuta a un'alterazione della quantità o del funzionamento dell'insulina. È detto di tipo 2 per differenziarlo dal tipo 1 (detto anche diabete giovanile, 10% dei

casì), in quanto si tratta di due patologie distinte, per cause, età di insorgenza, sintomatologia di esordio, terapia e possibilità di prevenzione.

miRNA: Micro RNA. Sono piccole molecole endogene di RNA non codificante a singolo filamento riscontrate nel trascrittoma di piante, animali e alcuni virus a DNA. Si tratta di polimeri codificati dal DNA nucleare eucariotico lunghi circa 20-22 nucleotidi e principalmente attivi nella regolazione dell'espressione genica a livello trascrizionale e post-trascrizionale.

MPOA: Area preottica mediale. È un sito cerebrale derivato dalle zone proliferative del diencefalo e del telencefalo. L'MPOA svolge un ruolo dominante nel controllo degli aspetti appetitivi del comportamento materno nei ratti e in altre specie.

MeA: Amigdala mediale. L'amigdala è una piccola area cerebrale di forma ovale localizzata nella parte interna del lobo temporale e svolge un ruolo chiave nella regolazione del comportamento umano. La sua parte centrale è stata identificata come una regione fondamentale per i segnali di output, rappresentati dall'espressione innata delle emozioni e delle risposte agli stimoli. Gli stimoli provenienti dagli organi di senso sono in grado di influenzare il comportamento grazie alla presenza di connessioni, dirette e indirette, tra la parte laterale e la parte centrale dell'amigdala.

mpPVN: Regione parvocellulare mediale del nucleo paraventricolare dell'ipotalamo. Le cellule neurosecretorie parvocellulari (neuroni parvocellulari) proiettano all'eminenza mediana.

MR: Recettore dei mineralcorticoidi

NR: Recettore nucleare.

NR3C1: Recettore nucleare sottofamiglia 3, gruppo A, membro 1. È un gene codificante proteine. Questo gene codifica per il recettore dei glucocorticoidi e può funzionare sia come fattore di trascrizione legandosi agli elementi di risposta ai glucocorticoidi nei promotori dei geni che rispondono ai glucocorticoidi per attivarne la trascrizione, sia come regolatore di altri fattori di trascrizione. Questo recettore si trova tipicamente nel citoplasma, ma dopo il legame con il ligando viene trasportato nel nucleo. È coinvolto nelle risposte infiammatorie, nella proliferazione cellulare e nella differenziazione nei tessuti bersaglio.

NTS: Nucleo del tratto solitario. Il nucleo del tratto solitario o nucleo del fascicolo solitario è accolto nella sostanza grigia che circonda il canale centrale del midollo allungato per tutta la sua lunghezza e per un tratto nel ponte. Il nucleo del tratto solitario è l'unico nucleo del tronco encefalico viscerosensitivo; raccoglie, quindi, la sensibilità di tutti i visceri innervati dal vago, dal glossofaringeo e dal nervo faciale e dalle fibre afferenti provenienti dai reni (fibre nervose afferenti renali), dal cuore e dai grossi vasi, barocettive (arco aortico) e chemocettive (vasi carotidei).

OMICS: Scienze omiche. Discipline che utilizzano tecnologie di analisi che consentono la produzione di informazioni (dati), in numero molto elevato e nello stesso intervallo di tempo, utili per la descrizione e l'interpretazione del sistema biologico studiato. A titolo di esempio la **genomica** rappresenta la disciplina che utilizza tecnologie per studiare il genoma, cioè il sistema geni.

OT: Ossitocina vedi **OXT**

OTR: Recettore dell'ossitocina

OXT: Ossitocina. È un ormone peptidico di nove amminoacidi, prodotto dai nuclei ipotalamici sopraottico (principalmente) e paraventricolare e secreto nella neuroipofisi, presente in tutti i mammiferi. In entrambi i sessi a livello neurologico favorisce l'attaccamento relazionale.

PGR: Recettore del progesterone.

POA: Area preottica. È una regione dell'ipotalamo anteriore necessaria per l'espressione di molti comportamenti a carattere sessuale, è estremamente sensibile all'effetto dell'estradiolo.

POMC: Propiomelanocortina. È un proormone che con opportuni tagli (effettuati tramite proconvertasi) di modificazione e maturazione proteolitica origina vari tipi di ormoni peptidici quali ACTH (corticotropina). suo processamento avviene nella ghiandola pituitaria (ipofisi).

Progesterone: Ormone steroideo appartenente al gruppo degli ormoni progestinici. È tipicamente femminile.

PVN: Nucleo paraventricolare. È un nucleo neuronale localizzato nell'ipotalamo. Esso contiene diverse sottopopolazioni di neuroni, i quali sono attivati da una varietà di stimoli stressanti e/o cambiamenti fisiologici. Molti neuroni del nucleo paraventricolare proiettano direttamente alla ghiandola pituitaria posteriore, dove rilasciano ossitocina o vasopressina nella circolazione ematica generale. Altri neuroni di questo nucleo controllano varie funzioni dell'ipofisi anteriore, mentre altri ancora regolano direttamente l'appetito, il sonno e altre funzioni autonome nel tronco cerebrale e nel midollo spinale.

PVNCrh: Gene che codifica per la corticotropina nel nucleo paraventricolare.

RA: Artrite Reumatoide. È una malattia sistemica autoimmune caratterizzata da sinoviti e distruzione irreversibile delle articolazioni. Lo sviluppo dell'artrite reumatoide è un processo a più stadi condizionato dalla presenza di fattori di rischio genetici e ambientali sulla base dei quali si sviluppa l'immunizzazione sistemica.

Serotonina e vie serotoninergiche: la serotonina o 5-idrossitriptamina (5-HT) è una triptamina, sintetizzata a partire dall'amminoacido triptofano (5-HTP). Negli animali viene per lo più prodotta dai neuroni serotoninergici nel sistema nervoso centrale e nelle cellule enterocromaffini nell'apparato gastrointestinale, dove partecipa a numerose funzioni biologiche. Il sistema serotoninergico è coinvolto in importanti funzioni: interviene nella regolazione del tono dell'umore, nelle emozioni e nella sessualità, nelle funzioni cognitive, nella regolazione del sonno e dell'appetito.

SIRT1: Sirtuina 1. Le sirtuine costituiscono una classe di proteine ad attività enzimatica; operano come istone deacetilasi o mono-ribosiltransferasi. Le sirtuine regolano importanti vie metaboliche nei procarioti e negli eucarioti. Il nome deriva da un gene del lievito di silenziamento regolatorio, implicato nella regolazione dello sviluppo cellulare. Le sirtuine mediano fenomeni quali l'invecchiamento, la regolazione della trascrizione, l'apoptosi, la resistenza allo stress e influiscono peraltro sull'efficienza energetica e la vigilanza durante le situazioni a basso introito calorico.

SON: Nucleo sopraottico. Nucleo situato nella regione anteriore dell'ipotalamo, composto di due tipi di cellule: 1. neurosecretorie, che producono l'ormone antidiuretico per il lobo posteriore dell'ipofisi; 2. osmorecettoriali, che prendono parte ai processi di regolazione della pressione osmotica mediante il rilascio dell'ormone immagazzinato nella ghiandola pituitaria.

T: Testosterone. Ormone appartenente alla categoria degli androgeni. È un ormone tipicamente maschile ma importante anche nelle donne in età fertile per lo sviluppo della libido.

TNF- α : Fattore di necrosi tumorale- α . È una citochina coinvolta nell'infiammazione sistemica ed è membro di un gruppo di citochine che stimolano la reazione della fase acuta. È prodotta principalmente dai macrofagi, sebbene possa essere prodotta da linfociti T CD4+, cellule NK, neutrofili, mastociti, eosinofili e neuroni. Il principale ruolo del TNF è nella regolazione delle cellule del sistema immunitario.

VLM: Midollo ventrolaterale del tronco cerebrale. Il midollo allungato (o bulbo) è l'ultimo tratto del tronco encefalico, prima del midollo spinale.

Bile: uno dei due “umori del sangue”. La bile si solleva nella fase iniziale del processo patogenetico

Complessione: la *complexio* è l’unione originaria delle qualità elementari in qualunque corpo naturale. Dalla traduzione latina del Canone di Avicenna per opera di Gerardo da Cremona, la *complexio* è la qualità complessiva o globale che risulta dall’interazione reciproca delle qualità proprie di ciascun elemento. In Ildegarda la complessione dipende dalla proporzione con cui gli umori, ovvero gli elementi incarnati e quindi le loro qualità, sono presenti in ciascun individuo.

Flegma*: gli umori dopo il peccato originale. Flegma è un termine coniato da Ildegarda. Dopo il peccato originale dal calore si è formato il flegma secco, dalla carne il flegma tiepido, dal sangue il flegma schiumoso e dal respiro il flegma umido. I flegmi possono entrare in contrapposizione tra loro per effetto di vari stimoli interni ed esterni all’uomo e portare alla malattia. Gli umori qualitativamente perfetti al momento della creazione sono divenuti tossici ovvero potenzialmente in grado di sviluppare la malattia, trasformandosi, appunto, in flegmi. Con il termine flegma Ildegarda definisce anche i due umori presenti in proporzione maggiore nella definizione della complessione. I flegmi definiscono le caratteristiche innate del temperamento.

Fluidi*: termine che nell’accezione ildegardiana rappresenta “l’umore” dei flegmi. Si tratta di fluidi fisiologici che riflettono il grado di intossicazione degli umori. Tra i fluidi fisiologici vi sono bile e malinconia

Malinconia: uno dei due “umori del sangue”. Si solleva in una fase secondaria del processo patogenetico. Segna il passaggio dalla fase acuta alla fase cronica della malattia.

Muchi*: gli umori equilibranti. Tra i quattro umori esiste una proporzione specifica che definisce la fisiologia dell’individuo e il suo temperamento. I muchi possono “sollevarsi” in risposta a stimoli ambientali e perturbare l’intero equilibrio umorale. Sono gli umori presenti in proporzione minore nella definizione della complessione. I muchi, con il loro sollevarsi, possono essere considerati, nell’accezione moderna, la risposta epigenetica agli stimoli ambientali. Definiscono il fenotipo.

Temperamento: a seconda della proporzione tra flegmi e muchi, Ildegarda distingue ventiquattro diverse fisiologie a loro volta raggruppabili in quattro diversi temperamenti: bilioso, melanconico, flemmatico e sanguigno. Ogni temperamento ha caratteri distintivi e diversificati tra uomo e donna.

Umori: i quattro elementi incarnati. Dal fuoco origina il calore, dall’aria il respiro, dall’acqua il sangue e dalla terra la carne.

Viriditas: è la forza vitale che attiva tutte le creature. È espressione dello Spirito che dà vita.

* *La specificità di tali termini, già noti come phlegma, fluidus e mucus, è ascrivibile all’utilizzo esplicitato nella trattazione: gli stessi acquisiscono, qui, un valore innovativo e/o inedito rispetto al lessico coevo e anteriore.*

BIBLIOGRAFIA

Bibliografia Primaria

HILDEGARDIS BINGENSIS. Beate Hildegardis Cause et Cure. Moulinier L, ed. Berlin: Akademie-Verlag; 2003.

HILDEGARDIS BINGENSIS. De Regula Sancti Benedicti. Feiss H, ed. In: Hildegardis Bingensis, Opera minora. Dronke P. et al., eds. Corpus Christianorum Continuatio Mediaevalis, 226. Turnhout (BE): Typographi Brepols Editores Pontificii; 2007:23-97.

HILDEGARDIS BINGENSIS. Epistolarium I, I-XC. Van Acker L, ed. Corpus Christianorum Continuatio Mediaevalis. Turnhouti (BE): Typographi Brepols Editores Pontificii; 1991.

HILDEGARDIS BINGENSIS. Epistolarium II, XCI-CCL. Van Acker L, ed. Corpus Christianorum Continuatio Mediaevalis. Turnhouti (BE): Typographi Brepols Editores Pontificii; 1993.

HILDEGARDIS BINGENSIS. Epistolarium III, CCLI-CCCXC. Van Acker L, Klaes-Hachmüller M, eds. Corpus Christianorum. Continuatio Mediaevalis. Turnhouti (BE): Typographi Brepols Editores Pontificii; 2001.

HILDEGARDIS BINGENSIS. Hildegardis Causae et curae. Kaiser P., ed. Bibliotheca scriptorum Graecorum et Romanorum Teubneriana. Leipzig: B. G. Teubner; 1903.

HILDEGARD OF BINGEN. Hildegard of Bingen: Scivias. Hart M.C and Bishop J, trans. Newman BJ and Walker Bynum C, eds. The Classic of Western Spirituality. Mahwah, NJ (USA): Paulish Press; 1990.

ILDEGARDA DI BINGEN. Cause e Cure delle infermità. Calef P, a cura di. Palermo: Sellerio; 1997.

ILDEGARDA DI BINGEN. Come per lucido specchio. Bonvecchio C, prefazione di; Luisa Ghiringhelli L, a cura di. Milano: Mimesis edizioni; 2013.

ILDEGARDA DI BINGEN. Il libro delle Creature. Campanini A, a cura di. Roma: Carocci editore; 2013.

ILDEGARDA DI BINGEN. Liber Divinorum Operum. Pereira M, Crisciani M, a cura di. Milano: Mondadori editore; 2003.

Bibliografia generale

- [1] Bizzarri M. Revisiting the Concept of Human Disease. In: *Approaching Complex Diseases, Network-Based Pharmacology and Systems Approach in Bio-Medicine*. Springer: Cham (CH); 2020:1-26. [org/10.1007/978-3-030-32857-3](https://doi.org/10.1007/978-3-030-32857-3)
- [2] Langreth R, Waldholz M. New era of personalized medicine: targeting drugs for each unique genetic profile. *Oncologist*. 1999;4(5):426-7. PMID: 10551559.
- [3] Jørgensen JT. Twenty Years with Personalized Medicine: Past, Present, and Future of Individualized Pharmacotherapy. *Oncologist*. 2019 Jul;24(7):e432-e440. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0054. Epub 2019 Apr 2. PMID: 30940745; PMCID: PMC6656435.
- [4] Damasio A. *Self Comes to Mind: Constructing the Conscious Brain*. New York, NY: Pantheon Books; 2010.
- [5] Montag C, Davis KL. Affective Neuroscience Theory and Personality: an Update. *Personal Neurosci*. 2018;1:e12. PubMed PMID: 32435731.
- [6] Cromwell HC. Jaak Panksepp (1943-2017). *Am Psychol*. 2018 Feb-Mar;73(2):202. doi: 10.1037/amp0000228. PMID: 29481114.
- [7] Bertolaso M. Towards an integrated view of the neoplastic phenomena in cancer research. *Hist Philos Life Sci*. 2009;31(1):79-97. PMID: 19835268.
- [8] Bertolaso M. Understanding Complexity. In: *Life Sciences, in Environmental Alteration Leads to Human Disease, A planetary Health Approach*. Ingenioli V, Lombardo F, La Torre G (eds), Springer: Cham (CH); 2022:1-13.
- [9] Smorti A. The Narrative Dialogue. In: *Telling to Understand*. Springer: Cham (CH); 2020:65–82. https://doi.org/10.1007/978-3-030-43161-7_5.
- [10] Smorti A, Fioretti C. Dalla Medicina narrativa alla Medicina narrativa basata sull'evidenza. In: *Rassegna di Psicologia*. Carocci; 3/2015:51-64. <https://www.rivisteweb.it/doi/10.7379/82117>
- [11] Marini MG. *Narrative Medicine. Bridging the Gap between Evidence-Based Care and Medical Humanities*, Springer: Cham (CH); 2016. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-22090-1>
- [12] Waldman SA, Terzic A. Patient-centric clinical pharmacology advances the path to personalized medicine. *Biomark Med*. 2011 Dec;5(6):697-700. doi: 10.2217/bmm.11.78. PMID: 22103605.

- [13] Corti L, Afferni P, Bertolaso M. Healthcare 4.0 and human-centric approach. In: *Medic Journal Thirty Years of Medical Humanities*. MEDIC 2020-2021; 28(2)-29(1): 16-24.
- [14] Flanagan S. Hildegard and the Humors: Medieval Theories of Illness and Personality, Madness, Melancholy and the Limits of the Self. *Graven Images* 3, 1996:14-23.
- [15] Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet*. 2020 Aug 22;396(10250):565-582. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31561-0. PMID: 32828189; PMCID: PMC7440877.
- [16] Baggio G, Malorni W. The Italian law on gender medicine: a reality and a hope. *Ital J Gender-Specific Med*. 2019 Sept-Dec; 5(3):105-107, doi 10.1723/3245.32143.
- [17] Baggio G, Malorni W. Sex and gender: chromosomes, gonads, history, and society 2018; Vol. 4, N. 1, pp. 1-2.
- [18] Cockerham WC, Hamby BW, Oates GR. The Social Determinants of Chronic Disease. *Am J Prev Med*. 2017 Jan;52(1S1):S5-S12. doi: 10.1016/j.amepre.2016.09.010. PMID: 27989293; PMCID: PMC5328595.
- [19] Arora M, Giuliani A, Curtin P. Biodynamic Interfaces Are Essential for Human-Environment Interactions. *Bioessays*. 2020 Nov;42(11):e2000017. doi: 10.1002/bies.202000017. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32851694.
- [20] *Congregatio de Causis Sanctorum. Positio N. 1590 - Urbis et orbis extensionis cultus et concessionis tituli doctoris ecclesiae universalis in honorem Hildegardis Bingensis monialis professae ordinis Sancti Benedicti (1098-1179)*. Roma: Tipografia Nova Res; 2012
- [21] Pereira M. Cronologia. In: *Ildegarda di Bingen. Liber Divinorum Operum*. Milano: Mondadori editore; 2003: CXXXVIII.
- [22] Flanagan S. *Hildegard of Bingen, A Visionary Life*. London: Routledge; 1989: first published.
- [23] Klaes M. *Vita Sanctae Hildegardis*. Turnhouti (BE): Typographi Brepols Editores Pontificii; 1993:CXXVI: 224 incl. II plates + 124. 2 503 04262 7; 2 503 03000 9 (series).
- [24] Pereira M. *Ildegarda, maestra di sapienza nel suo tempo ed oggi*. Verona: Gabrielli editori; 2017: 17-18.
- [25] *Hildegardis Bingensis. Epistolarium II, XCI-CCL*. Van Acker L, ed. *Corpus Christianorum Continuatio Mediaevalis*. Turnhouti (BE): Typographi Brepols Editores Pontificii; 1993; epistola 103 r: 256-265.
- [26] Pereira M. *Ildegarda, maestra di sapienza nel suo tempo ed oggi*. Verona: Gabrielli editori; 2017.

- [27] Foxhall K. Making modern migraine medieval: men of science, Hildegard of Bingen and the life of a retrospective diagnosis. *Med Hist.* 2014 Jul;58(3):354-74. doi: 10.1017/mdh.2014.28. PMID: 25045179; PMCID: PMC4103393.
- [28] Ildegarda Di Bingen. *Liber Divinorum Operum*. Pereira M, Crisciani M, a cura di. Milano: Mondadori editore; 2003:IV visione (I).
- [29] Congregatio de Causis Sanctorum. Positio N. 1590 - Urbis et orbis extensionis cultus et concessionis tituli doctoris ecclesiae universalis in honorem Hildegardis Bingensis monialis professae ordinis Sancti Benedicti (1098-1179). Roma: Tipografia Nova Res; 2012;(2):4.
- [30] Folador M. *L'organizzazione perfetta. La regola di San Benedetto. Una saggezza antica al servizio dell'impresa moderna*, Milano: Guerini e Associati; 2006.
- [31] Ildegarda Di Bingen. *Liber Divinorum Operum*. Pereira M, Crisciani M, a cura di. Milano: Mondadori editore; 2003:187.
- [32] Hildegardis Bingensis. *De Regula Sancti Benedicti*. Feiss H, ed. In: Hildegardis Bingensis, *Opera minora*. Dronke P. et al., eds. *Corpus Christianorum Continuatio Mediaevalis*, 226. Turnhout (BE): Typographi Brepols Editores Pontificii; 2007:23-97.
- [33] Hildegardis Bingensis. *De Regula Sancti Benedicti*. Feiss H, ed. In: Hildegardis Bingensis, *Opera minora*. Dronke P. et al., eds. *Corpus Christianorum Continuatio Mediaevalis*, 226. Turnhout (BE): Typographi Brepols Editores Pontificii; 25.
- [34] Hildegardis Bingensis. *Beate Hildegardis Cause et Cure*. Moulinier L, ed. Berlin: Akademie-Verlag; 2003:38-73.
- [35] Pereira M. *Ildegarda, maestra di sapienza nel suo tempo ed oggi*. Verona: Gabrielli editori; 2017:124.
- [36] Congregatio de Causis Sanctorum. Positio N. 1590 - Urbis et orbis extensionis cultus et concessionis tituli doctoris ecclesiae universalis in honorem Hildegardis Bingensis monialis professae ordinis Sancti Benedicti (1098-1179). Roma: Tipografia Nova Res; 2012;(2): 8.
- [37] Piccinni G. *I mille anni del Medioevo*. Milano: Mondadori; 2007:287.
- [38] Piazzoni AM. *Storia delle elezioni pontificie*. Milano: Piemme, Gruppo Mondadori; 2003:127-128.
- [39] Phillips SM, Boivin MD. Medieval Holism: Hildegard of Bingen on Mental Disorder, Philosophy, Psychiatry, & Psychology. *Johns Hopkins University Press*; 2007 Dec;14(4):359-368. doi:10.1353/ppp.0.0133
- [40] Hildegardis Bingensis. *Epistolarium, I, I-XC*. Van Acker L, ed. *Corpus Christianorum Continuatio Mediaevalis*. Turnhouti (BE): Typographi Brepols Editores Pontificii; 1991: (ad Praelatos Moguntinenses) nr. XXIII: 61-66; (ad Christianum Archiepiscopum Moguntinensem), nr. XXIV: 66-68. In: Positio - P.N.1590. 2012;(2):17.

- [41] Congregatio de Causis Sanctorum. Positio N. 1590 - Urbis et orbis extensionis cultus et concessionis tituli doctoris ecclesiae universalis in honorem Hildegardis Bingensis monialis professae ordinis Sancti Benedicti (1098-1179). Roma: Tipografia Nova Res; 2012;(2):18.
- [42] Salvadori S. Hildegard von Bingen. Viaggio nelle immagini. Milano: Skira editore; 2019: 9.
- [43] Walker-Moskop, RM. Health and Cosmic Continuity: Hildegard of Bingen's Unique Concerns. In: *Mystics Quarterly*. Penn State University; 1985 Mar;11(1):19–25. Available from: <http://www.jstor.org/stable/20716662>
- [44] Newman BJ, Walker Binum C. Hildegard of Bingen: Scivias. The Classic of Western Spirituality. Mahwah, NJ (USA): Paulish Press; 1990: libro 3, cap. 6, visione 8-10.
- [45] Mews C. Seeing is Believing: Hildegard of Bingen and the Life of Jutta, Scivias, and the Commentary on the Rule of Benedict. *An Australasian Benedictine Review*. Tjurunga; 1996:9–40.
- [46] Hildegardis Bingensis. Epistolarium I, I-XC; II, XCI-CCL. Van Acker L, ed; III, CCLI-CCCXC. Van Acker L, Klaes-Hachmöller M, eds. *Corpus Christianorum Continuatio Mediaevalis*. Turnhouti (BE): Typographi Brepols Editores Pontificii; 1991; 1993; 2001.
- [47] Congregatio de Causis Sanctorum. Positio N. 1590 - Urbis et orbis extensionis cultus et concessionis tituli doctoris ecclesiae universalis in honorem Hildegardis Bingensis monialis professae ordinis Sancti Benedicti (1098-1179). Roma: Tipografia Nova Res; 2012;(2):25.
- [48] Ildegarda Di Bingen. Il libro delle Creature. Campanini A, a cura di. Roma: Carocci editore; 2013.
- [49] Congregatio de Causis Sanctorum. Positio N. 1590 - Urbis et orbis extensionis cultus et concessionis tituli doctoris ecclesiae universalis in honorem Hildegardis Bingensis monialis professae ordinis Sancti Benedicti (1098-1179). Roma: Tipografia Nova Res; 2012;(VI):24.
- [50] Ildegarda Di Bingen. Il libro delle Creature. Campanini A, a cura di. Roma: Carocci editore; 2013:35.
- [51] Newman B. Sister of Wisdom. Saint Hildegard's Theology of the Feminine. Berkeley/Los Angeles: University of California Press; 1987:126.
- [52] Hildegardis Bingensis. Hildegardis Causae et curae. Kaiser P., ed. *Bibliotheca scriptorum Graecorum et Romanorum Teubneriana*. Leipzig: B. G. Teubneri; 1903.
- [53] Ildegarda Di Bingen. Cause e Cure delle infermità. Calef P, a cura di. Palermo: Sellerio; 1997.
- [54] Hildegardis Bingensis. Beate Hildegardis Cause et Cure. Moulinier L, ed. Berlin: Akademie-Verlag; 2003:CXVII+384.

- [55] Weisser C. Studien Zum Mittelalterlichen Krankheitslunar: Ein Beitrag Zur Geschichte Laienastrologischer Fachprosa (dissertation - Universität Würzburg). Pattensen/Hannover: H. Wellm; 1982.
- [56] Ghisalberti A. L'antropologia cosmica di Hildegard von Bingen. Responsabilità e creatività alla ricerca di un uomo nuovo, (secoli XI-XIII). In: Atti del Convegno Internazionale, Brescia: (12-14 settembre 2013).
- [57] Pereira M. Ildegarda, maestra di sapienza nel suo tempo ed oggi. Verona: Gabrielli editori; 2017:43.
- [58] Bissoli C. Il simbolo nella tradizione biblica, Simbolo, mito e rito nella tradizione religiosa. Rivista di Religione, Educazione religiosa a scuola. Università Salesiana Pontificia; 2018:3.
- [59] Pereira M. Ildegarda, maestra di sapienza nel suo tempo ed oggi. Verona: Gabrielli editori; 2017:58.
- [60] Pereira M. Ildegarda, maestra di sapienza nel suo tempo ed oggi. Verona: Gabrielli editori; 2017:59.
- [61] Pereira M. Ildegarda, maestra di sapienza nel suo tempo ed oggi. Verona: Gabrielli editori; 2017:18-26.
- [62] Tavilla I. Ethical Performances of Medieval Cosmology the Integrated Vision of Man and Nature in Hildegard of Bingen Symbolic Mysticism. European Journal of Sciences and Theology 2018;1(5):25-39.
- [63] Pereira M. Microcosmo e Macrocosmo, l'Ombra, Tracce e percorsi a partire da Jung. Rivista semestrale edita dall'Associazione per la Ricerca Jungiana e dall'Associazione per la Ricerca in psicologia Analitica 2017;10:50.
- [64] Pereira M. Microcosmo e Macrocosmo, l'Ombra, Tracce e percorsi a partire da Jung. Rivista semestrale edita dall'Associazione per la Ricerca Jungiana e dall'Associazione per la Ricerca in psicologia Analitica 2017;10:51.
- [65] Ildegarda Di Bingen. Cause e Cure delle infermità. Calif P, a cura di. Palermo: Sellerio; 1997:65.
- [66] Piacentini G. L'universo e l'Uomo nel Liber Divinorum Operum di Ildegarda di Bingen. Rivista di Filosofia Neo-Scolastica, Vita e Pensiero – Pubblicazioni dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano; Aprile-Giugno 2002; 94(2):195-236.
- [67] Ildegarda Di Bingen. Liber Divinorum Operum. Pereira M, Crisciani M, a cura di. Milano: Mondadori editore; 2003;IV(I):357.
- [68] Ildegarda Di Bingen. Liber Divinorum Operum. Pereira M, Crisciani M, a cura di. Milano: Mondadori editore; 2003:199.

- [69] Ildegarda Di Bingen. Liber Divinorum Operum. Pereira M, Crisciani M, a cura di. Milano: Mondadori editore; 2003:191.
- [70] Ildegarda Di Bingen. Liber Divinorum Operum. Pereira M, Crisciani M, a cura di. Milano: Mondadori editore; 2003;III visione(I):303.
- [71] Ildegarda Di Bingen. Liber Divinorum Operum. Pereira M, Crisciani M, a cura di. Milano: Mondadori editore; 2003;III visione(I):389.
- [72] Pereira M. Microcosmo e Macrocosmo, l'Ombra, Tracce e percorsi a partire da Jung. Rivista semestrale edita dall'Associazione per la Ricerca Jungiana e dall'Associazione per la Ricerca in psicologia Analitica 2017;10:57.
- [73] Ildegarda Di Bingen. Liber Divinorum Operum. Pereira M, Crisciani M, a cura di. Milano: Mondadori editore; 2003;III visione(I):396-397.
- [74] Ildegarda Di Bingen. Liber Divinorum Operum. Pereira M, Crisciani M, a cura di. Milano: Mondadori editore; 2003; IV visione(I):495.
- [75] Ildegarda Di Bingen. Liber Divinorum Operum. Pereira M, Crisciani M, a cura di. Milano: Mondadori editore; 2003; IV visione(I):435.
- [76] Ildegarda Di Bingen. Liber Divinorum Operum. Pereira M, Crisciani M, a cura di. Milano: Mondadori editore; 2003; nota commento n. 45:1165.
- [77] Ildegarda Di Bingen. Liber Divinorum Operum. Pereira M, Crisciani M, a cura di. Milano: Mondadori editore; 2003; IV visione(I):379.
- [78] Ildegarda Di Bingen. Liber Divinorum Operum. Pereira M, Crisciani M, a cura di. Milano: Mondadori editore; 2003; IV visione(I):385-387.
- [79] Ildegarda Di Bingen. Liber Divinorum Operum. Pereira M, Crisciani M, a cura di. Milano: Mondadori editore; 2003; IV visione(I):617.
- [80] Ildegarda Di Bingen. Liber Divinorum Operum. Pereira M, Crisciani M, a cura di. Milano: Mondadori editore; 2003; IV visione(I):589.
- [81] Ildegarda Di Bingen. Cause e Cure delle infermità. Calef P, a cura di. Palermo: Sellerio; 1997:137.
- [82] Ildegarda Di Bingen. Liber Divinorum Operum. Pereira M, Crisciani M, a cura di. Milano: Mondadori editore; 2003; IV visione(I):619.
- [83] Ildegarda Di Bingen. Cause e Cure delle infermità. Calef P, a cura di. Palermo: Sellerio; 1997:69.
- [84] Ildegarda Di Bingen. Cause e Cure delle infermità. Calef P, a cura di. Palermo: Sellerio; 1997:70.
- [85] Ildegarda Di Bingen. Cause e Cure delle infermità. Calef P, a cura di. Palermo: Sellerio; 1997:71.

- [86] Ildegarda Di Bingen. Cause e Cure delle infermità. Calef P, a cura di. Palermo: Sellerio; 1997:135.
- [87] Ildegarda Di Bingen. Cause e Cure delle infermità. Calef P, a cura di. Palermo: Sellerio; 1997:74.
- [88] Ildegarda Di Bingen. Cause e Cure delle infermità. Calef P, a cura di. Palermo: Sellerio; 1997:84.
- [89] Ildegarda Di Bingen. Liber Divinorum Operum. Pereira M, Crisciani M, a cura di. Milano: Mondadori editore; 2003; nota commento n. 45:1164.
- [90] Ildegarda Di Bingen. Cause e Cure delle infermità. Calef P, a cura di. Palermo: Sellerio; 1997:47.
- [91] Ildegarda Di Bingen. Cause e Cure delle infermità. Calef P, a cura di. Palermo: Sellerio; 1997:48.
- [92] Ildegarda Di Bingen. Liber Divinorum Operum. Pereira M, Crisciani M, a cura di. Milano: Mondadori editore; 2003;III visione(I):327.
- [93] Pagoto P. Per una comunità di virtù: l'insegnamento di Ildegarda di Bingen. In: Atti del convegno 'La Parola alle Virtù, per riedificare un nuovo mondo'. Modena E. (a cura di). Vittorio Veneto: (20-21 settembre 2014), 2015:66.
- [94] Sweet V. Rooted in the Earth, Rooted in the Sky, Hildegard of Bingen and Premodern Medicine, Routledge New York and London, 2006.
- [95] Ildegarda Di Bingen. Cause e Cure delle infermità. Calef P, a cura di. Palermo: Sellerio; 1997; (II):242.
- [96] Marron BM. A space of convergence: Hildegard of Bingen's multivalent understanding of the body. *Magistra: A Journal of Women's Spirituality in History*. 2014;Vol.20(2):38-57.
- [97] Ildegarda Di Bingen. Liber Divinorum Operum. Pereira M, Crisciani M, a cura di. Milano: Mondadori editore; 2003:139
- [98] Smith WD. The Ippocratic Tradition. Cornell University Press, Ithaca (NY): Cornell University Press;1979.
- [99] Roelli P. Liber Aurelii 'On Acute Diseases', critical edition by Philipp Roelli. *Beihefte zum Mittellateinischen Jahrbuch*. Stuggart: Anton Hiersemann Verlag; 2021; vol. 21.
- [100] Sweet V. Rooted in the earth, rooted in the sky: Hildegard of Bingen and premodern medicine. New York: Routledge; 2006:102.
- [101] Ildegarda di Bingen, Cause e Cure delle infermità, P. Calef (a cura di), Sellerio editore, Palermo 1997;(I):104.

- [102] Ildegarda Di Bingen. Cause e Cure delle infermità. Calef P, a cura di. Palermo: Sellerio; 1997:106.
- [103] Ildegarda Di Bingen. Cause e Cure delle infermità. Calef P, a cura di. Palermo: Sellerio; 1997:114.
- [104] Ildegarda Di Bingen. Cause e Cure delle infermità. Calef P, a cura di. Palermo: Sellerio; 1997:115
- [105] Ildegarda Di Bingen. Cause e Cure delle infermità. Calef P, a cura di. Palermo: Sellerio; 1997:140
- [106] Ildegarda Di Bingen. Cause e Cure delle infermità. Calef P, a cura di. Palermo: Sellerio; 1997:143
- [107] Ildegarda Di Bingen. Cause e Cure delle infermità. Calef P, a cura di. Palermo: Sellerio; 1997:116
- [108] Ildegarda Di Bingen. Liber Divinorum Operum. Pereira M, Crisciani M, a cura di. Milano: Mondadori editore; 2003;III visione(I):343.
- [109] Ildegarda di Bingen, Cause e Cure delle infermità, P. Calef (a cura di), Sellerio editore, Palermo 1997:127.
- [110] Ildegarda di Bingen, Cause e Cure delle infermità, P. Calef (a cura di), Sellerio editore, Palermo 1997:103.
- [111] Ildegarda di Bingen, Cause e Cure delle infermità, P. Calef (a cura di), Sellerio editore, Palermo 1997:120.
- [112] Ildegarda di Bingen, Cause e Cure delle infermità, P. Calef (a cura di), Sellerio editore, Palermo 1997:129.
- [113] Ildegarda di Bingen, Cause e Cure delle infermità, P. Calef (a cura di), Sellerio editore, Palermo 1997:130.
- [114] Ildegarda di Bingen, Cause e Cure delle infermità, P. Calef (a cura di), Sellerio editore, Palermo 1997:64.
- [115] Ildegarda di Bingen, Cause e Cure delle infermità, P. Calef (a cura di), Sellerio editore, Palermo 1997:181.
- [116] Ildegarda di Bingen, Cause e Cure delle infermità, P. Calef (a cura di), Sellerio editore, Palermo 1997:123.
- [117] Ildegarda di Bingen, Cause e Cure delle infermità, P. Calef (a cura di), Sellerio editore, Palermo 1997:273-274.
- [118] Ildegarda di Bingen, Cause e Cure delle infermità, P. Calef (a cura di), Sellerio editore, Palermo 1997:117.

- [119] Martienssen RA, Riggs AD, Russo VEA. Epigenetic mechanisms of gene regulation. Plainview, N.Y: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1996.
- [120] Ildegarda di Bingen, Cause e Cure delle infermità, P. Calef (a cura di), Sellerio editore, Palermo 1997:94
- [121] Ildegarda di Bingen, Cause e Cure delle infermità, P. Calef (a cura di), Sellerio editore, Palermo 1997; (II):95.
- [122] Ildegarda di Bingen, Cause e Cure delle infermità, P. Calef (a cura di), Sellerio editore, Palermo 1997; (II):96.
- [123] Dronke P. Women Writers of the Middle Ages: A Critical Study of Texts From Perpetua (d.203) to Marguerite Porete (d.1310). Cambridge: Cambridge University Press; 1984:182
- [124] Ildegarda di Bingen, Cause e Cure delle infermità, P. Calef (a cura di), Sellerio editore, Palermo 1997: 146
- [125] Ildegarda di Bingen, Cause e Cure delle infermità, P. Calef (a cura di), Sellerio editore, Palermo 1997:207
- [126] Ildegarda Di Bingen. Liber Divinorum Operum. Pereira M, Crisciani M, a cura di. Milano: Mondadori editore; 2003;III visione(I):305
- [127] Ildegarda di Bingen, Cause e Cure delle infermità, P. Calef (a cura di), Sellerio editore, Palermo 1997; (II):257.
- [128] Zuccolin G. Tommaso d'Aquino sulla complessione corporea, Revue des Sciences Philosophiques et Theologiques, Librairie Philosophique J. Vrin. Paris: (Oct-Dec 2019).
- [129] Chandelier J, Robert A. Human nature and the complexion of the body as seen by Italian physicians at the end of the middle ages, Rev Synth; 2013: 484-485 doi: 10.1007/s11873-013-0234-7.
- [130] Ildegarda Di Bingen. Liber Divinorum Operum. Pereira M, Crisciani M, a cura di. Milano: Mondadori editore; 2003; IV visione(I):417.
- [131] Ildegarda Di Bingen. Liber Divinorum Operum. Pereira M, Crisciani M, a cura di. Milano: Mondadori editore; 2003; IV visione(I):398.
- [132] Zuccolin G. Tommaso d'Aquino sulla complessione corporea, Revue des Sciences Philosophiques et Theologiques, Librairie Philosophique J. Vrin. Paris: (Oct-Dec 2019):625.
- [133] Ildegarda Di Bingen. Liber Divinorum Operum. Pereira M, Crisciani M, a cura di. Milano: Mondadori editore; 2003; IV visione(I):451
- [134] Ildegarda Di Bingen. Liber Divinorum Operum. Pereira M, Crisciani M, a cura di. Milano: Mondadori editore; 2003; IV visione(I):521.

- [135] Ildegarda Di Bingen. *Liber Divinorum Operum*. Pereira M, Crisciani M, a cura di. Milano: Mondadori editore; 2003; IV visione(I):571.
- [136] Ildegarda Di Bingen. *Liber Divinorum Operum*. Pereira M, Crisciani M, a cura di. Milano: Mondadori editore; 2003; III visione(I):nota di commento, n. 21.
- [137] Ildegarda di Bingen, *Cause e Cure delle infermità*, P. Calef (a cura di), Sellerio editore, Palermo 1997; (II):256-257.
- [138] Ildegarda Di Bingen. *Liber Divinorum Operum*. Pereira M, Crisciani M, a cura di. Milano: Mondadori editore; 2003; IV visione(I):613.
- [139] Ildegarda di Bingen, *Cause e Cure delle infermità*, P. Calef (a cura di), Sellerio editore, Palermo 1997:270
- [140] Ildegarda di Bingen, *Cause e Cure delle infermità*, P. Calef (a cura di), Sellerio editore, Palermo 1997:255
- [141] Ildegarda di Bingen, *Cause e Cure delle infermità*, P. Calef (a cura di), Sellerio editore, Palermo 1997:185
- [142] Ildegarda Di Bingen. *Liber Divinorum Operum*. Pereira M, Crisciani M, a cura di. Milano: Mondadori editore; 2003; III visione(I):331
- [143] Chandelier J. Le concept de maladie chronique, des grecs aux arabes et des arabes aux latins, *Micrologus*, XXIV (2016).
- [144] Van Der Lugt M. Neither ill nor healthy, The intermediate state between health and disease in medieval medicine. *Quaderni Storici* 46, no. 136 (1) (2011):13–45.
- [145] Zhang Z, Zhao Z, Liu B, et al. Systems biomedicine: it's your turn—recent progress in systems biomedicine. *Quant Biol* 2013;1:140–55.
- [146] Hood L, Auffray C. Participatory medicine: a driving force for revolutionizing healthcare. *Genome Med* 2013;5:11.
- [147] Vandamme D, Fitzmaurice W, Kholodenko B, et al. Systems medicine: helping us understand the complexity of disease. *QJM* 2013;106:891–5.
- [148] David J. Duffy Problems, challenges and promises: perspectives on precision medicine. *Briefings in Bioinformatics*, 17(3), 2016:494–504.
- [149] Di Sanzo et al. Clinical Applications of Personalized Medicine: A New Paradigm and Challenge. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017;18(3):194-203.
- [150] Scola et al. On the Road to Accurate Biomarkers for Cardiometabolic Diseases by Integrating Precision and Gender Medicine Approaches. *t J Mol Sci*. 2019 Nov 29;20(23):6015. doi: 10.3390/ijms20236015.
- [151] Sears ME, Genus SJ. Environmental Determinants of Chronic Disease and Medical Approaches: Recognition, Avoidance, Supportive Therapy, and

- Detoxification. *Journal of Environmental and Public Health* [Internet];2012:1-15. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1155/2012/356798>
- [152] Alcaro A. Jaak Panksepp e le neuroscienze dell'affettività. *STUDI JUNGHIANI*. Febbraio 2014;(37):117-29. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.3280/jun2013-037008>
- [153] Miller VM. Why are sex and gender important to basic physiology and translational and individualized medicine? *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 15 marzo 2014;306(6):H781 – H788. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00994.2013>
- [154] Loddo G, Cottonaro, Daga S F, Bellini,P. Gender medicine. A new approach for healthcare, Fondazione Istud, programma scienziati in azienda-XIV. Edizione Baveno, 16 settembre 2013-19 luglio 2014
- [155] Arnold AP. A general theory of sexual differentiation. *Journal of Neuroscience Research*. 7 novembre 2016;95(1-2):291-300. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1002/jnr.23884>
- [156] Robert Finestra T, Gribnau J. X chromosome inactivation: silencing, topology and reactivation. *Current Opinion in Cell Biology*. 2017 Jun;46:54-61. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2017.01.007>
- [157] Carrel L, Brown CJ. When the Lyon(ized chromosome) roars: ongoing expression from an inactive X chromosome. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2017 Sep 25;372(1733):20160355. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0355>
- [158] Morris JA, Jordan CL, Breedlove SM. Sexual differentiation of the vertebrate nervous system. *Nature Neuroscience*. 27 settembre 2004;7(10):1034-9. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1038/nn1325>
- [159] Malorni W, Ortona E. Medicina genere-specifica. In: *Patologia generale e Fisiopatologia Generale*, Pontieri M, Mainiero F, Minasi R, Sorice M (a cura di). Padova: Piccin Nuova Libreria S.p.A.; 2019;(II) 52:1337-1448
- [160] IUPAC. *Compendium of Chemical Terminology*, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). Online version (2019) created by S. J. Chalk. ISBN 0-9678550-9-8. <https://doi.org/10.1351/goldbook>.
- [161] Gemmati D et al. "Bridging the Gap" Everything that Could Have Been Avoided If We Had Applied Gender Medicine, Pharmacogenetics and Personalized Medicine in the Gender-Omics and Sex-Omics Era. *International Journal of Molecular Sciences*. 31 dicembre;21(1):296. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.3390/ijms21010296>
- [162] Ildgarda Di Bingen. *Liber Divinorum Operum*. Pereira M, Crisciani M, a cura di. Milano: Mondadori editore; 2003:309.

- [163] Dupuis ML, Maselli A and al. Immune response and autoimmune diseases: a matter of sex. *Ital J Gender-Specific Med* 2019;5(1):11-20 Disponibile all'indirizzo: www.gendermedjournal.it/archivio/3148/articoli/31294/
- [164] Ortona E., Pierdominici M. and al. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanità* 2016 Vol. 52, No.2: 205-212
- [165] Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews*, 2016 Jun;37(3):278-316. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1210/er.2015-1137>.
- [166] Singh RP, Massachi I, Manickavel S, Singh S, Rao NP, Hasan S, Mc Curdy DK, Sharma S, Wong D, Hahn BH, Rehimi H. The role of miRNA in inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2013;12(12):1160-5. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.07.003
- [167] Khan D, Dai R, Ansar Ahmed S. Sex differences and estrogen regulation of miRNAs in lupus, a prototypical autoimmune disease. *Cell Immunol* 2015;294(2):70-9. DOI: 10.1016/j.cellimm.2015.01.004
- [168] Pinheiro I, Dejager L, Libert C. X-chromosome-located microRNAs in immunity: might they explain male/female differences? The X chromosome-genomic context may affect X-located miRNAs and downstream signaling, thereby contributing to the enhanced immune response of females. *Bioessays* 2011;33(11):791-802. DOI: 10.1002/bies.201100047
- [169] Klinge CM. Estrogen regulation of MicroRNA expression. *Curr Genomics* 2009;10(3):169-83. DOI: 10.2174/138920209788185289
- [170] Markle JG et al. Sex Differences in the Gut Microbiome Drive Hormone-Dependent Regulation of Autoimmunity. *Science*. 2013 Jan;339(6123):1084-8. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1126/science.1233521>
- [171] Yurkovetskiy L et al. Gender Bias in Autoimmunity Is Influenced by Microbiota. *Immunity*. 2013 Aug;39(2):400-12. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.08.013>
- [172] Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nature Reviews Immunology*. 22 agosto 2016;16(10):626-38. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1038/nri.2016.90>
- [173] Hanamsagar R, Bilbo SD. Sex differences in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders: Focus on microglial function and neuroinflammation during development. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. Giugno 2016 Jun; 160:127-33. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.09.039>
- [174] Podcasy JL, Epperson CN. Considering sex and gender in Alzheimer disease and other dementias. *Dialogues Clin. Neurosci* 2016 Dec;18(4):437-46. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.31887/dcons.2016.18.4/cepperson>

- [175] Mielke MM. Sex and Gender Differences in Alzheimer's Disease Dementia. *Psychiatr Times* 2018 Nov;35(11):14-17.
- [176] Laws KR, Irvine K, Gale TM. Sex differences in Alzheimer's disease. *Curr Opin Psychiatry*. 2018 Mar;31(2):133-139. doi: 10.1097/YCO.0000000000000401.
- [177] Wolters FJ, Ikram MA. Epidemiology of Vascular Dementia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2019 Aug;39(8):1542-9. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1161/atvbaha.119.311908>.
- [178] Robison LS, Gannon OJ, Salinero AE, Zuloaga KL. Contributions of sex to cerebrovascular function and pathology. *Brain Research*. 2019 May;1710:43-60. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.12.030>.
- [179] Wang Y, Du Y, Li J, Qiu C. Lifespan Intellectual Factors, Genetic Susceptibility, and Cognitive Phenotypes in Aging: Implications for Interventions. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2019 May 31;11:229. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00129>
- [180] Ingalhalikar M et al. Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014 Jan 14;111(2):823-8. doi: 10.1073/pnas.1316909110.
- [181] Li R, Singh M. Sex differences in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2014 Aug;35(3):385-403. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.01.002>.
- [182] Van Cauwenberghe C, Van Broeckhoven C, Sleegers K. The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genetics in Medicine*. 2015 Aug 27;18(5):421-30. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.117>
- [183] Eid A, Mhatre I, Richardson JR. Gene-environment interactions in Alzheimer's disease: A potential path to precision medicine. *Pharmacology & Therapeutics*. 2019 Jul; 199:173-87. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.03.005>
- [184] Belloy ME, Napolioni V, Greicius MD. A Quarter Century of APOE and Alzheimer's Disease: Progress to Date and the Path Forward. *Neuron*. 2019 Mar;101(5):820-38. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.01.056>
- [185] Rasmussen KL, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R. Absolute 10-year risk of dementia by age, sex and APOE genotype: a population-based cohort study. *Canadian Medical Association Journal*. 2018 Sep 3;190(35):E1033–E1041. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1503/cmaj.180066>
- [186] Hansen D, Ling H, Lashley T, Holton JL, Warner TT. Review: Clinical, neuropathological and genetic features of Lewy body dementias. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2019 May 20;45(7):635-54. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1111/nan.12554>

- [187] Pang S, Li J, Zhang Y, Chen J. Meta-Analysis of the Relationship between the APOE Gene and the Onset of Parkinson's Disease Dementia. *Parkinson's Disease*. 2018 Oct 14; 2018:1-12. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1155/2018/9497147>
- [188] Reinvang I, Espeseth T, Westlye LT. APOE-related biomarker profiles in non-pathological aging and early phases of Alzheimer's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2013 Sept; 37(8):1322-35. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.05.006>
- [189] Burger HG, Dudley EC, Robertson DM, Dennerstein L. Hormonal Changes in the Menopause Transition. *Recent Progress in Hormone Research*. 2002 Jan 1;57(1):257-75. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1210/rp.57.1.257>
- [190] Li R, Cui J, Shen Y. Brain sex matters: Estrogen in cognition and Alzheimer's disease. *Molecular and Cellular Endocrinology*. Maggio 2014 May;389(1-2):13-21. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.12.018>
- [191] Toro CA, Zhang L, Cao J, Cai D. Sex differences in Alzheimer's disease: Understanding the molecular impact. *Brain Research*. 2019 Sep;1719:194-207. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.05.031>
- [192] Tisato V et al. Gene-gene interactions among coding genes of iron-homeostasis proteins and APOE-alleles in cognitive impairment diseases. *PLOS ONE*. 8 marzo 2018 Mar 8; 13(3):e0193867. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193867>
- [193] Webers A, Heneka MT, Gleeson PA. The role of innate immune responses and neuroinflammation in amyloid accumulation and progression of Alzheimer's disease. *Immunology & Cell Biology*. 2019 Nov 20; 98(1):28-41. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1111/imcb.12301>
- [194] Bundy JL, Vied C, Nowakowski RS. Sex differences in the molecular signature of the developing mouse hippocampus. *BMC Genomics*. 2017 Mar 16;18(1):237. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1186/s12864-017-3608-7>
- [195] Dioguardi N. *Il fegato un sistema aperto*. Milano: Masson Italia Editori; 1984.
- [196] Seung S. *Connettoma. La nuova geografia della mente umana*. Torino: Codice Edizioni – Le Scienze; 2013.
- [197] Haasa B. et al. Epigenetic modification of OXT and human sociability. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016 Jun 20; 113(27):E3816–E3823. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1073/pnas.1602809113>
- [198] Bartz D et al. Clinical Advances in Sex- and Gender-Informed Medicine to Improve the Health of All. *JAMA Internal Medicine*. 2020 Apr 1;180(4):574. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.7194>
- [199] Schlinger BA. Hormonal control of behavior: novel mechanisms and model organisms. *Journal of Comparative Physiology A*. 2017 Nov 3;204(1):1-3. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1007/s00359-017-1226-0>

- [200] Selye H. Stress without distress. Toronto: McClelland and Stewart; 1974.
- [201] H L. The Stress of Life. Hans Selye, M.D. New York, McGraw-Hill Book Company, Inc. 1956. \$5.95. The Journal of Bone & Joint Surgery. 1957 Apr;39(2):479. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.2106/00004623-195739020-00034>
- [202] McEwen BS. Redefining neuroendocrinology: Epigenetics of brain-body communication over the life course. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2018 Apr;49:8-30. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.11.001>
- [203] Bliss TV, Lømo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of Physiology*. 1973 Jul 1; 232(2):331-56. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1973.sp010273>
- [204] Parnavelas JG, Lynch G, Brecha N, Cotman CW, Globus A. Spine loss and regrowth in hippocampus following deafferentation. *Nature*. 1974 Mar 1;248(5443):71-3. doi: 10.1038/248071a0.
- [205] E L Bennett, M C Diamond, D Krech, M R Rosenzweig Chemical and anatomical plasticity of brain. 1964 [classical article]. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 1996 Nov; 8(4):459-70. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1176/jnp.8.4.459>
- [206] Ketterson ED, Atwell JW, McGlothlin JW. Phenotypic integration and independence: Hormones, performance, and response to environmental change. *Integrative and Comparative Biology*. 2009 Jul 23; 49(4):365-79. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1093/icb/icp057>
- [207] Hau M, Goymann W. Endocrine mechanisms, behavioral phenotypes and plasticity known relationships and open questions. *Frontiers in Zoology*. 2015;12(Suppl 1):S7. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1186/1742-9994-12-s1-s7>
- [208] Schlinger BA. Hormonal control of behavior: novel mechanisms and model organisms. *Journal of Comparative Physiology A*. 2017 Nov 3; 204(1):1-3. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1007/s00359-017-1226-0>
- [209] Callard Gv, Petro Z, Ryan Kj. Phylogenetic Distribution of Aromatase and Other Androgen-Converting Enzymes in the Central Nervous System*. *Endocrinology*. 1978 Dec;103(6):2283-90. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1210/endo-103-6-2283>
- [210] McEwen B. Neural gonadal steroid actions. *Science*. 1981 Mar 20; 211(4488):1303-11. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1126/science.6259728>
- [211] Beltz AM, Moser JS. Ovarian hormones: a long overlooked but critical contributor to cognitive brain structures and function. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2020 Mar;1464(1):156-80. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1111/nyas.14255>

- [212] Kret ME, De Gelder B. A review on sex differences in processing emotional signals. *Neuropsychologia*. Giugno 2012 Jun; 50(7):1211-21. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.12.022>
- [213] Hines M. Prenatal endocrine influences on sexual orientation and on sexually differentiated childhood behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2011 Apr; 32(2):170-82. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2011.02.006>
- [214] McEwen BS, Milner TA. Understanding the broad influence of sex hormones and sex differences in the brain. *Journal of Neuroscience Research*. 2016 Nov 7; 95(1-2):24-39. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1002/jnr.23809>
- [215] Bos PA, Hermans EJ, Montoya ER, Ramsey NF, van Honk J. Testosterone administration modulates neural responses to crying infants in young females. *Psychoneuroendocrinology*. 2010 Jan;35(1):114-21. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.09.013>
- [216] Toffoletto S, Lanzenberger R, Gingnell M, Sundström-Poromaa I, Comasco E. Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2014 Dec; 50:28-52. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.07.025>
- [217] Cui J, Shen Y, Li R. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain. *Trends in Molecular Medicine*. 2013 Mar; 19(3):197-209. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2012.12.007>
- [218] Landgraf R, Neumann ID. Vasopressin and oxytocin release within the brain: a dynamic concept of multiple and variable modes of neuropeptide communication. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2004 Sep;25(3-4):150-76. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2004.05.001>
- [219] Zhang L, Hernández VS. Synaptic innervation to rat hippocampus by vasopressin-immuno-positive fibres from the hypothalamic supraoptic and paraventricular nuclei. *Neuroscience*. 2013 Jan;228:139-62. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.10.010>
- [220] Bos PA, Panksepp J, Bluthé RM, Honk JV. Acute effects of steroid hormones and neuropeptides on human social-emotional behavior: A review of single administration studies. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2012 Jan; 33(1):17-35. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2011.01.002>
- [221] Wismer Fries AB, Ziegler TE, Kurian JR, Jacoris S, Pollak SD. Early experience in humans is associated with changes in neuropeptides critical for regulating social behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Nov 22;102(47):17237-40. doi: 10.1073/pnas.0504767102.
- [222] Feldman R, Weller A, Zagoory-Sharon O, Levine A. Evidence for a neuroendocrinological foundation of human affiliation: plasma oxytocin levels across pregnancy and the postpartum period predict mother-infant bonding. *Psychol Sci*. 2007 Nov;18(11):965-70. doi: 10.1111/j.1467-9280.2007.02010.x.

- [223] Neumann ID. The advantage of social living: Brain neuropeptides mediate the beneficial consequences of sex and motherhood. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2009 Oct;30(4):483-96. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2009.04.012>
- [224] Bos PA, Panksepp J, Bluthé RM, Honk JV. Acute effects of steroid hormones and neuropeptides on human social–emotional behavior: A review of single administration studies. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2012 Jan;33(1):17-35. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2011.01.002>
- [225] Ditzen B, Schaer M, Gabriel B, Bodenmann G, Ehlert U, Heinrichs M. Intranasal Oxytocin Increases Positive Communication and Reduces Cortisol Levels During Couple Conflict. *Biological Psychiatry*. 2009 May;65(9):728-31. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.10.011>
- [226] Bielsky IF, Young LJ. Oxytocin, vasopressin, and social recognition in mammals. *Peptides*. 2004 Sep; 25(9):1565-74. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2004.05.019>
- [227] Kirsch P et al. Oxytocin Modulates Neural Circuitry for Social Cognition and Fear in Humans. *Journal of Neuroscience*. 7 dicembre 2005 Dec 7; 25(49):11489-93. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3984-05.2005>
- [228] Guastella AJ, Mitchell PB, Dadds MR. Oxytocin Increases Gaze to the Eye Region of Human Faces. *Biological Psychiatry*. Gennaio 2008 Jan; 63(1):3-5. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.06.026>
- [229] Unkelbach C, Guastella AJ, Forgas JP. Oxytocin Selectively Facilitates Recognition of Positive Sex and Relationship Words. *Psychological Science*. Novembre 2008 Nov; 19(11):1092-4. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2008.02206.x>
- [230] Marsh AA, Yu HH, Pine DS, Blair RJ. Oxytocin improves specific recognition of positive facial expressions. *Psychopharmacology*. 2010 Feb 26;209(3):225-32. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1780-4>
- [231] van Wingen G, Mattern C, Verkes RJ, Buitelaar J, Fernández G. Testosterone reduces amygdala–orbitofrontal cortex coupling. *Psychoneuroendocrinology*. 2010 Jan;35(1):105-13. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.09.007>
- [232] Archer J. Testosterone and human aggression: an evaluation of the challenge hypothesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2006 Jan;(3):319-45. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.12.007>
- [233] Mehta PH, Beer J. Neural Mechanisms of the Testosterone–Aggression Relation: The Role of Orbitofrontal Cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*. Ottobre 2010 Oct;22(10):2357-68. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21389>
- [234] Paterni I, Granchi C, Katzenellenbogen JA, Minutolo F. Estrogen receptors alpha (ER α) and beta (ER β): Subtype-selective ligands and clinical potential.

Steroids. Novembre 2014 Nov; 90:13-29. Disponibile all'indirizzo:
<https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.06.012>

[235] Ranganathan P, Nadig N, Nambiar S. Non-canonical Estrogen Signaling in Endocrine Resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Oct 16; 10:708. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00708>.

[236] Lee HR, Kim TH, Choi KC. Functions and physiological roles of two types of estrogen receptors, ER α and ER β , identified by estrogen receptor knockout mouse. *Laboratory Animal Research*. 2012;28(2):71. Disponibile all'indirizzo:
<https://doi.org/10.5625/lar.2012.28.2.71>

[237] Holz MK. The role of S6K1 in ER-positive breast cancer. *Cell Cycle*. 2012 Sep;11(17):3159-65. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.4161/cc.21194>

[238] Fuentes N, Silveyra P. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. Elsevier; 2019. Estrogen receptor signaling mechanisms; p. 135-70. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.01.001>

[239] Wilkenfeld SR, Lin C, Frigo DE. Communication between genomic and non-genomic signaling events coordinate steroid hormone actions. *Steroids*. 2018 May; 133:2-7. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2017.11.005>.

[240] Maki PM. The timing of estrogen therapy after ovariectomy—implications for neurocognitive function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(9):494–495.

[241] Brinton RD et al. Progesterone receptors: Form and function in brain. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2008 May;29(2):313-39. Disponibile all'indirizzo:
<https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2008.02.001>.

[242] Wharton W, E Gleason C, Sandra O, M Carlsson C, Asthana S. Neurobiological Underpinnings of the Estrogen - Mood Relationship. *Current Psychiatry Reviews*. 2012 Jun 1; 8(3):247-56. Disponibile all'indirizzo:
<https://doi.org/10.2174/157340012800792957>

[243] Talarowska M, Szemraj J, Kuan-Pin S. Expression of ESR1 and ESR2 oestrogen receptor encoding gene and personality traits – preliminary study. *Menopausal Review*. 2019;18(3):133-40. Disponibile all'indirizzo:
<https://doi.org/10.5114/pm.2019.90804>

[244] Prest SJ, May FE, Westley BR. The estrogen-regulated protein, TFF1, stimulates migration of human breast cancer cells. *The FASEB Journal*. 2002 Feb 12;16(6):592-4. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1096/fj.01-0498fje>

[245] Marques AR et al., Enzyme replacement therapy with recombinant pro-CTSD (cathepsin D) corrects defective proteolysis and autophagy in neuronal ceroid lipofuscinosis. *Autophagy*. 16 luglio 2019 Jul 16;16(5):811-25. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1637200>

[246] Ikeda K, Horie-Inoue K, Inoue S. Identification of estrogen-responsive genes based on the DNA binding properties of estrogen receptors using high-throughput

sequencing technology. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2014 Dec 15; 36(1):24-31.
Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1038/aps.2014.123>

[247] Le Moëne O, Stavarache M, Ogawa S, Musatov S, Ågmo A. Estrogen receptors α and β in the central amygdala and the ventromedial nucleus of the hypothalamus: Sociosexual behaviors, fear and arousal in female rats during emotionally challenging events. *Behavioural Brain Research*. 2019 Jul; 367:128-42. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.03.045>

[248] Matsuda KI. Epigenetic changes in the estrogen receptor β gene promoter: implications in sociosexual behaviors. *Frontiers in Neuroscience*. 2014 Oct 28;8. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00344>

[249] Kruijver FP, Balesar R, Espila AM, Unmehopa UA, Swaab DF. Estrogen receptor- β distribution in the human hypothalamus in relation to sex and endocrine status. *The Journal of Comparative Neurology*. 31 ottobre 2002 Oct 31; 454(2):115-39. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1002/cne.10416>

[250] Vargas KG et al. The functions of estrogen receptor beta in the female brain: A systematic review. *Maturitas*. 2016 Nov;93:41-57. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.014>

[251] Ogawa S, Tsukahara S, Choleris E, Vasudevan N. Estrogenic regulation of social behavior and sexually dimorphic brain formation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2020 Mar; 110:46-59. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.10.012>

[252] Roselli CE, Abdelgadir SE, Resko JA. Regulation of Aromatase Gene Expression in the Adult Rat Brain. *Brain Research Bulletin*. 1997 Jan; 44(4):351-7. Disponibile all'indirizzo: [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(97\)00214-1](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(97)00214-1)

[253] Abdelgadir SE, Roselli CE, Choate JV, Resko JA. Distribution of Aromatase Cytochrome P450 Messenger Ribonucleic Acid in Adult Rhesus Monkey Brains. *Biology of Reproduction*. 1997 Oct 1; 57(4):772-7. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1095/biolreprod57.4.772>

[254] Takahashi K, Bergström M, Frändberg P, Vesström EL, Watanabe Y, Långström B. Imaging of aromatase distribution in rat and rhesus monkey brains with [^{11}C]vorozole. *Nuclear Medicine and Biology*. 2006 Jul; 33(5):599-605. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2006.03.009>

[255] Sasano H, Takashashi K, Satoh F, Nagura H, Harada N. Aromatase in the human central nervous system. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998 Mar;48(3):325-9. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00390.x.

[256] Biegon A et al. Aromatase Imaging with [^{11}C]Vorozole PET in Healthy Men and Women. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015 Feb 19; 56(4):580-5. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.150383>

[257] Biegon A et al. Unique distribution of aromatase in the human brain: In vivo studies with PET and [^{11}C]vorozole. *Synapse*. 2010 Apr 22;64(11):801-7. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1002/syn.20791>

- [258] Bakker J, Honda S, Harada N, Balthazart J. Restoration of male sexual behavior by adult exogenous estrogens in male aromatase knockout mice. *Hormones and Behavior*. 2004 Jun; 46(1):1-10. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2004.02.003>
- [259] Honda SI, Harada N, Ito S, Takagi Y, Maeda S. Disruption of Sexual Behavior in Male Aromatase-Deficient Mice Lacking Exons 1 and 2 of the cyp19 Gene. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1998 Nov; 252(2):445-9. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.9672>
- [260] Honda SI, Wakatsuki T, Harada N. Behavioral Analysis of Genetically Modified Mice Indicates Essential Roles of Neurosteroidal Estrogen. *Frontiers in Endocrinology*. 2011;2, 1-8. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.3389/fendo.2011.00040>
- [261] Sato T et al. Brain masculinization requires androgen receptor function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004 Jan 27;101(6):1673-8. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1073/pnas.0305303101>
- [262] Honda, S., Harada, N., Ito, S., Takagi, Y. & Maeda, S. Disruption of sexual behavior in male aromatase-deficient mice lacking exons 1 and 2 of the cyp19 gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 252, 445–449 (1998). *Scalare*.
- [263] Dalla C, Antoniou K, Papadopoulou-Daifoti Z, Balthazart J, Bakker J. Oestrogen-deficient female aromatase knockout (ArKO) mice exhibit 'depressive-like' symptomatology. *European Journal of Neuroscience*. 2004 Jul; 20(1):217-28. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03443.x>
- [264] Ishunina TA et al. Diminished aromatase immunoreactivity in the hypothalamus, but not in the basal forebrain nuclei in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 2005 Feb;26(2):173-94. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.03.010>
- [265] Wu JL et al. Aromatase changes in depression: A postmortem and animal experimental study. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Mar;77:56-62. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.11.026>
- [266] Sarachana T, Xu M, Wu RC, Hu VW. Sex Hormones in Autism: Androgens and Estrogens Differentially and Reciprocally Regulate RORA, a Novel Candidate Gene for Autism. *PLoS ONE*. 2011 Feb 16;2(2):e17116. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017116>
- [267] Crider A, Thakkar R, Ahmed AO, Pillai A. Dysregulation of estrogen receptor beta (ER β), aromatase (CYP19A1), and ER co-activators in the middle frontal gyrus of autism spectrum disorder subjects. *Molecular Autism*. 2014;5(1):46. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1186/2040-2392-5-46>
- [268] Trainor B, Kyomen H, Marler C. Estrogenic encounters: How interactions between aromatase and the environment modulate aggression. *Frontiers in Neuroendocrinology*. Luglio 2006 Jul;27(2):170-9. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2005.11.001>

- [269] Halasz J, Liposits Z, Meelis W, Kruk MR, Haller J. Hypothalamic attack area-mediated activation of the forebrain in aggression. *Neuroreport*. 2002 Jul;(10):1267-70. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1097/00001756-200207190-00010>
- [270] Kollack-Walker S, Newman SW. Mating and agonistic behavior produce different patterns of Fos immunolabeling in the male Syrian hamster brain. *Neuroscience*. 1995 Jun; 66(3):721-36. Disponibile all'indirizzo: [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)00563-k](https://doi.org/10.1016/0306-4522(94)00563-k)
- [271] Unger EK, Burke KJ, Yang CF, Bender KJ, Fuller PM, Shah NM. Medial Amygdalar Aromatase Neurons Regulate Aggression in Both Sexes. *Cell Reports*. 2015 Feb; 10(4):453-62. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.12.040>
- [272] Beaver JD, Lawrence AD, Passamonti L, Calder AJ. Appetitive Motivation Predicts the Neural Response to Facial Signals of Aggression. *Journal of Neuroscience*. 2008 Mar 12; 28(11):2719-25. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0033-08.2008>
- [273] Coccaro EF, McCloskey MS, Fitzgerald DA, Phan KL. Amygdala and Orbitofrontal Reactivity to Social Threat in Individuals with Impulsive Aggression. *Biological Psychiatry*. 2007 Jul; 62(2):168-78. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.08.024>
- [274] Matthies S et al. Small amygdala – high aggression? The role of the amygdala in modulating aggression in healthy subjects. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2012 Jan;13(1):75-81. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.3109/15622975.2010.541282>
- [275] Azcoitia I, Arevalo MA, Garcia-Segura LM. Neural-derived estradiol regulates brain plasticity. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. Aprile 2018 Apr; 89:53-9. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2017.04.004>
- [276] Azcoitia I, Sierra A, Veiga S, Honda SI, Harada N, Garcia-Segura LM. Brain aromatase is neuroprotective. *Journal of Neurobiology*. 2001;47(4):318-29. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1002/neu.1038>
- [277] Blakemore J, Naftolin F. Aromatase: Contributions to Physiology and Disease in Women and Men. *Physiology*. 2016 Jul; 31(4):258-69. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1152/physiol.00054.2015>
- [278] Biegon A et al. Unique distribution of aromatase in the human brain: In vivo studies with PET and [N-methyl-11C]vorozole. *Synapse*. 2010 Apr22;64(11):801-7. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1002/syn.20791>
- [279] Takahashi, K. et al. 11C-Cetrozole: An Improved C-11C-Methylated PET Probe for Aromatase Imaging in the Brain. *Journal of Nuclear Medicine*. 2014 Mar 27;55(5):852-7. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.2967/jnumed.113.131474>

- [280] Lephart E. A review of brain aromatase cytochrome P450. *Brain Research Reviews*. 1996 Jun;22(1):1-26. Disponibile all'indirizzo: [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(96\)00002-1](https://doi.org/10.1016/0165-0173(96)00002-1)
- [281] Biegon A, Kim SW, Logan J, Hooker JM, Muench L, Fowler JS. Nicotine Blocks Brain Estrogen Synthase (Aromatase): In Vivo Positron Emission Tomography Studies in Female Baboons. *Biological Psychiatry*. 2010 Apr; 67(8):774-7. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.01.004>
- [282] Onaka T. Neural Pathways Controlling Central and Peripheral Oxytocin Release During Stress. *Journal of Neuroendocrinology*. 2004 Apr;16(4):308-12. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1111/j.0953-8194.2004.01186.x>
- [283] Acevedo-Rodriguez A, Mani SK, Handa RJ. Oxytocin and Estrogen Receptor β in the Brain: An Overview. *Frontiers in Endocrinology*. 2015 Oct 15;6. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00160>
- [284] Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nature Reviews Neuroscience*. 2011 Aug 19; 12(9):524-38. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1038/nrn3044>
- [285] Donaldson ZR, Young LJ. Oxytocin, Vasopressin, and the Neurogenetics of Sociality. *Science*. 2008 Nov 7;322(5903):900-4. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1126/science.1158668>
- [286] Goodson JL, Bass AH. Social behavior functions and related anatomical characteristics of vasotocin/vasopressin systems in vertebrates. *Brain Res Brain Res Rev* 2001;35:246–65. [PubMed: 11423156]
- [287] Young LJ, Wang Z. The neurobiology of pair bonding. *Nat Neurosci* 2004;7:1048–54. [PubMed:15452576]
- [288] Lim MM, Young LJ. Neuropeptidergic regulation of affiliative behavior and social bonding in animals. *Horm Behav* 2006;50:506–17. [PubMed: 16890230]
- [289] De Vries GJ. Sex differences in vasopressin and oxytocin innervation of the brain. *Prog Brain Res* 2008;170:17–27. [PubMed: 18655868]
- [290] Wang Z, De Vries GJ. Androgen and estrogen effects on vasopressin messenger RNA expression in the medial amygdaloid nucleus in male and female rats. *J Neuroendocrinol* 1995;7:827–31. [PubMed: 8748118]
- [291] Hrabovszky E, et al. Estrogen receptor-beta in oxytocin and vasopressin neurons of the rat and human hypothalamus: Immunocytochemical and in situ hybridization studies. *J Comp Neurol* 2004;473:315–33. [PubMed: 15116394]
- [292] Insel TR, Young LJ. Neuropeptides and the evolution of social behavior. *Curr Opin Neurobiol* 2000;10:784–9. [PubMed: 11240290]

- [293] De Vries GJ, Panzica GC. Sexual differentiation of central vasopressin and vasotocin systems in vertebrates: different mechanisms, similar endpoints. *Neuroscience* 2006;138:947–55. [PubMed: 16310321]
- [294] Hammock EA, Young LJ. Microsatellite instability generates diversity in brain and sociobehavioral traits. *Science* 2005;308:1630–4. [PubMed: 15947188]
- [295] Carter CS. Neuroendocrine perspectives on social attachment and love. *Psychoneuroendocrinology* 1998;23:779–818. [PubMed: 9924738]
- [296] Insel TR, Gingrich BS, Young LJ. Oxytocin: who needs it? *Prog Brain Res* 2001;133:59–66. [PubMed: 11589145]
- [297] Choleris E, et al. An estrogen-dependent four-gene micronet regulating social recognition: a study with oxytocin and estrogen receptor-alpha and -beta knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:6192–7. [PubMed: 12730370]
- [298] Young LJ. The neurobiology of social recognition, approach, and avoidance. *Biol Psychiatry* 2002;51:18–26. [PubMed: 11801228]
- [299] Patisaul HB, Aultman EA, Bielsky IF, Young LJ, Wilson ME. Immediate and residual effects of tamoxifen and ethynylestradiol in the female rat hypothalamus. *Brain Research*. 2003 Jul; 978(1-2):185-93. Disponibile all'indirizzo: [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(03\)02807-5](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(03)02807-5)
- [300] Cosgrove KP, Mazure CM, Staley JK. Evolving Knowledge of Sex Differences in Brain Structure, Function, and Chemistry. *Biological Psychiatry*. 2007 Oct; 62(8):847-55. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.03.001>
- [301] Bethea CL, Lu NZ, Gundlach C, Streicher JM. Diverse Actions of Ovarian Steroids in the Serotonin Neural System. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2002 Jan;23(1):41-100. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1006/frne.2001.0225>
- [302] Kunze S, Beach FA. Hormones and Behavior; A Survey of Interrelationships between Endocrine Secretions and Patterns of Overt Response. *The American Journal of Psychology*. 1949 Jul; 62(3):468. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.2307/1418306>
- [303] Wallen K. Desire and ability: hormones and the regulation of female sexual behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 1990;14:233–41. [PubMed: 2190122]
- [304] Pope NS, Wilson ME, Gordon TP. The effect of season on the induction of sexual behavior by estradiol in female rhesus monkeys. *Biol Reprod* 1987;36:1047–54. [PubMed: 3593850]
- [305] Walker ML, Wilson ME, Gordon TP. Female rhesus monkey aggression during the menstrual cycle. *Animal Behaviour*. 1983 Nov;(4):1047-54. Disponibile all'indirizzo: [https://doi.org/10.1016/s0003-3472\(83\)80011-6](https://doi.org/10.1016/s0003-3472(83)80011-6)
- [306] Israel S et al. Molecular genetic studies of the arginine vasopressin 1a receptor (AVPR1a) and the oxytocin receptor (OXTR) in human behaviour: from autism to

- altruism with some notes in between. *Prog Brain Res* 2008;170:435–49. [PubMed: 18655900]
- [307] Ozbay F, Fitterling H, Charney D, Southwick S. Social support and resilience to stress across the life span: a neurobiologic framework. *Curr Psychiatry Rep* 2008;10:304–10. [PubMed: 18627668]
- [308] Keverne EB, Curley JP. Epigenetics, brain evolution and behaviour. *Front Neuroendocrinol* 2008;29:398–412. [PubMed: 18439660]
- [309] Szyf M, McGowan P, Meaney MJ. The social environment and the epigenome. *Environ Mol Mutagen* 2008;49:46–60. [PubMed: 18095330]
- [310] Wallen K, Winston LA. Social complexity and hormonal influences on sexual behavior in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Physiol Behav* 1984;32:629–37. [PubMed: 6541351]
- [311] Beck KD, Luine VN. Sex differences in behavioral and neurochemical profiles after chronic stress: role of housing conditions. *Physiol Behav* 2002;75:661–73. [PubMed: 12020731]
- [312] Troisi A. Gender differences in vulnerability to social stress: a Darwinian perspective. *Physiol Behav* 2001;73:443–9. [PubMed: 11438373]
- [313] McCarthy MM, Schlenker EH, Pfaff DW. Enduring consequences of neonatal treatment with antisense oligodeoxynucleotides to estrogen receptor messenger ribonucleic acid on sexual differentiation of rat brain. *Endocrinology*. 1993 Aug;133(2):433-9. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1210/endo.133.2.8344188>
- [314] McCarthy MM et al. The Epigenetics of Sex Differences in the Brain. *Journal of Neuroscience*. 2009 Oct 14;29(41):12815-23. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3331-09.2009>
- [315] Edwards M, Dai R, Ahmed SA. Our Environment Shapes Us: The Importance of Environment and Sex Differences in Regulation of Autoantibody Production. *Frontiers in Immunology*. 2018 Mar 8;9. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00478>
- [316] Hartman RJ, Huisman SE, den Ruijter HM. Sex differences in cardiovascular epigenetics—a systematic review. *Biology of Sex Differences*. 2018 May 23;9(1):19. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1186/s13293-018-0180-z>
- [317] Chen X, Grisham W, Arnold AP. X chromosome number causes sex differences in gene expression in adult mouse striatum. *European Journal of Neuroscience*. 2009 Feb; 29(4):768-76. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06610.x>
- [318] Crews D. Epigenetics and its implications for behavioral neuroendocrinology. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2008 Jun;29(3):344-57. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2008.01.003>

- [319] Gore AC. Developmental programming and endocrine disruptor effects on reproductive neuroendocrine systems. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2008 Jun;29(3):358-74. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2008.02.002>
- [320] McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, Turecki G, Meaney MJ. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience*. 2009 Feb 22; (3):342-8. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1038/nn.2270>
- [321] . Lubin FD, Roth TL, Sweatt JD. Epigenetic Regulation of bdnf Gene Transcription in the Consolidation of Fear Memory. *Journal of Neuroscience*. 15 ottobre 2008 Oct 15;28(42):10576-86. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1786-08.2008>
- [322] Pfaff DW, Brooks PJ, Funabashi T, Pfaus JG, Mobbs CV. *Novartis Foundation Symposia*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2007. *Gene Memory in Neuroendocrine and Behavioural Systems*; p. 165-86. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1002/9780470514283.ch11>
- [323] Kundakovic M. Sex-Specific Epigenetics: Implications for Environmental Studies of Brain and Behavior. *Current Environmental Health Reports*. 2017 Oct 6;4(4):385-91. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1007/s40572-017-0172-x>
- [324] Marrocco J, McEwen BS. Sex in the brain: hormones and sex differences. *Dialogues Clin Neurosci*. 2016 Dec;18(4):373-383. doi: 10.31887/DCNS.2016.18.4/jmarrocco.
- [325] Naftolin F, Ryan KJ, Davies IJ, Reddy VV, Flores F, Petro Z, Kuhn M, White RJ, Takaoka Y, Wolin L. *Proceedings of the 1974 Laurentian Hormone Conference*. Elsevier; 1975. *The Formation of Estrogens by Central Neuroendocrine Tissues*; p. 295-319. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-571131-9.50012-8>
- [326] Kudwa AE, Bodo C, Gustafsson JA, Rissman EF. A previously uncharacterized role for estrogen receptor: Defeminization of male brain and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005 Mar 10;102(12):4608-12. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1073/pnas.0500752102>
- [327] Champagne FA, Weaver IC, Diorio J, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ. Maternal Care Associated with Methylation of the Estrogen Receptor- α 1b Promoter and Estrogen Receptor- α Expression in the Medial Preoptic Area of Female Offspring. *Endocrinology*. 2006 Jun;147(6):2909-15. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1210/en.2005-1119>
- [328] Issa JP, Ottaviano YL, Celano P, Hamilton SR, Davidson NE, Baylin SB. Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. *Nature Genetics*. 1994 Aug;7(4):536-40. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1038/ng0894-536>
- [329] Ottaviano YL, Issa JP, Parl FF, Smith HS, Baylin SB, Davidson NE. Methylation of the estrogen receptor gene CpG island marks loss of estrogen receptor expression in human breast cancer cells. *Cancer Res*. 1994 May 15;54(10):2552-5. PMID: 8168078.

[330] Francis D, Diorio J, Liu D, Meaney MJ. Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science*. 1999 Nov 5;286(5442):1155-8. doi: 10.1126/science.286.5442.1155. PMID: 10550053.

[331] Nugent BM, Schwarz JM, McCarthy MM. Hormonally mediated epigenetic changes to steroid receptors in the developing brain: Implications for sexual differentiation. *Hormones and Behavior*. Marzo 2011 Mar;59(3):338-44. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2010.08.009>

[332] Baumbach JL, Zovkic IB. Hormone-epigenome interactions in behavioural regulation. *Hormones and Behavior*. 2020 Feb;118:104680. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2020.104680>

[333] Schwarz JM, Nugent BM, McCarthy MM. Developmental and Hormone-Induced Epigenetic Changes to Estrogen and Progesterone Receptor Genes in Brain Are Dynamic across the Life Span. *Endocrinology*. 2010 Aug 11; 151(10):4871-81. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1210/en.2010-0142>

[334] Hiraoka D, Nishitani S, Shimada K, Kasaba R, Fujisawa TX, Tomoda A. Epigenetic modification of the oxytocin gene is associated with gray matter volume and trait empathy in mothers. *Psychoneuroendocrinology*. 2021 Jan; 123:105026. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.105026>

[335] Maud C, Ryan J, McIntosh JE, Olsson CA. The role of oxytocin receptor gene (OXTR) DNA methylation (DNAm) in human social and emotional functioning: a systematic narrative review. *BMC Psychiatry*. 2018 May 29;18(1). Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1740-9>

[336] Krol KM, Puglia MH, Morris JP, Connelly JJ, Grossmann T. Epigenetic modification of the oxytocin receptor gene is associated with emotion processing in the infant brain. *Developmental Cognitive Neuroscience*. 2019 Jun;37:100648. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2019.100648>

[337] Toepfer P et al. Dynamic DNA methylation changes in the maternal oxytocin gene locus (OXT) during pregnancy predict postpartum maternal intrusiveness. *Psychoneuroendocrinology*. 2019 May;103:156-62. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.01.013>

[338] Zingg HH, Lefebvre DL. Oxytocin and vasopressin gene expression during gestation and lactation. *Molecular Brain Research*. 1988 Aug;4(1):1-6. Disponibile all'indirizzo: [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(88\)90011-3](https://doi.org/10.1016/0169-328x(88)90011-3)

[339] Sharma D, Handa RJ, Uht RM. The ER β ligand 5 α -androstane, 3 β ,17 β -diol (3 β -diol) regulates hypothalamic oxytocin (Oxt) gene expression. *Endocrinology*. 2012 May;153(5):2353-61. doi: 10.1210/en.2011-1002.

[340] Patisaul HB, Scordalakes EM, Young LJ, Rissman EF. Oxytocin, but not oxytocin receptor, is regulated by oestrogen receptor beta in the female mouse hypothalamus. *J Neuroendocrinol*. 2003 Aug;15(8):787-93. doi: 10.1046/j.1365-2826.2003.01061.x.

- [341] Richard S, Zingg HH. The human oxytocin gene promoter is regulated by estrogens. *J Biol Chem*. 1990 Apr 15;265(11):6098-103. PMID: 2108152.
- [342] Isabella RA, Belsky J. Interactional synchrony and the origins of infant-mother attachment: a replication study. *Child Dev*. 1991 Apr;62(2):373-84. PMID: 2055128.
- [343] Wagner NJ, Propper C, Gueron-Sela N, Mills-Koonce WR. Dimensions of Maternal Parenting and Infants' Autonomic Functioning Interactively Predict Early Internalizing Behavior Problems. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 2015 Jun 11;44(3):459-70. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1007/s10802-015-0039-2> [PubMed: 25212231]
- [344] McEwen BS. *The Biological Basis for Mind Body Interactions*. Elsevier; 2000. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain; p. 25-34. Disponibile all'indirizzo: [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(08\)62128-7](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)62128-7).
- [345] Chrousos GP. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1992 Mar 4;267(9):1244-52. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1001/jama.267.9.1244>
- [346] Atkinson HC, Wood SA, Kershaw YM, Bate E, Lightman SL. Diurnal Variation in the Responsiveness of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis of the Male Rat to Noise Stress. *Journal of Neuroendocrinology*. 2006 Jul;18(7):526-33. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2006.01444.x>
- [347] Meaney MJ, Aitken DH, Sharma S, Viau V. Basal ACTH, Corticosterone and Corticosterone-Binding Globulin Levels over the Diurnal Cycle, and Age-Related Changes in Hippocampal Type I and Type II Corticosteroid Receptor Binding Capacity in Young and Aged, Handled and Nonhandled Rats. *Neuroendocrinology* 1992;55(2):204-13. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1159/000126116>
- [348] Munck A, Guyre PM, Holbrook NJ. Physiological Functions of Glucocorticoids in Stress and Their Relation to Pharmacological Actions*. *Endocrine Reviews*. 1984 Jan; 5(1):25-44. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1210/edrv-5-1-25>
- [349] Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev*. 2000 Feb;21(1):55-89. doi: 10.1210/edrv.21.1.0389. PMID: 10696570.
- [350] Godoy LD, Rossignoli MT, Delfino-Pereira P, Garcia-Cairasco N, de Lima Umeoka EH. A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 3 luglio 2018 Jul 3; 12. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00127>
- [351] Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci*. 2009 Jun;10(6):397-409. doi: 10.1038/nrn2647. PMID: 19469025; PMCID: PMC4240627.

- [352] de Kloet ER, de Kloet SF, de Kloet CS, de Kloet AD. Top-down and bottom-up control of stress-coping. *J Neuroendocrinol*. 2019 Mar;31(3):e12675. doi: 10.1111/jne.12675. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30578574; PMCID: PMC6519262.
- [353] Bains JS, Wamsteeker Cusulin JI, Inoue W. Stress-related synaptic plasticity in the hypothalamus. *Nat Rev Neurosci*. 2015 Jul;16(7):377-88. doi: 10.1038/nrn3881. PMID: 26087679.
- [354] Hueston CM, Deak T. On the time course, generality, and regulation of plasma progesterone release in male rats by stress exposure. *Endocrinology*. 2014 Sep;155(9):3527-37. doi: 10.1210/en.2014-1060. Epub 2014 Jun 13. PMID: 24926824.
- [355] Reddy DS. Physiological role of adrenal deoxycorticosterone-derived neuroactive steroids in stress-sensitive conditions. *Neuroscience*. 2006;138(3):911-20. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.10.016. Epub 2005 Dec 1. PMID: 16325348.
- [356] Torres JM, Ruiz E, Ortega E. Effects of CRH and ACTH administration on plasma and brain neurosteroid levels. *Neurochem Res*. 2001 May;26(5):555-8. doi: 10.1023/a:1010925331768. PMID: 11513484.
- [357] Herman JP. Neural control of chronic stress adaptation. *Front Behav Neurosci*. 2013 Aug 8;7:61. doi: 10.3389/fnbeh.2013.00061. PMID: 23964212; PMCID: PMC3737713.
- [358] Keller-Wood ME, Dallman MF. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocr Rev*. 1984 Winter;5(1):1-24. doi: 10.1210/edrv-5-1-1. PMID: 6323158.
- [359] Uht RM, McKelvy JF, Harrison RW, Bohn MC. Demonstration of glucocorticoid receptor-like immunoreactivity in glucocorticoid-sensitive vasopressin and corticotropin-releasing factor neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *J Neurosci Res*. 1988 Apr;19(4):405-11, 468-9. doi: 10.1002/jnr.490190404. PMID: 3260289.
- [360] Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005 Dec;29(8):1201-13. doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.08.006. Epub 2005 Nov 4. PMID: 16271821.
- [361] Cullinan WE, Herman JP, Watson SJ. Ventral subicular interaction with the hypothalamic paraventricular nucleus: evidence for a relay in the bed nucleus of the stria terminalis. *J Comp Neurol*. 1993 Jun 1;332(1):1-20. doi: 10.1002/cne.903320102. PMID: 7685778.
- [362] Viau V, Bingham B, Davis J, Lee P, Wong M. Gender and puberty interact on the stress-induced activation of parvocellular neurosecretory neurons and corticotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid expression in the rat. *Endocrinology*. 2005 Jan;146(1):137-46. doi: 10.1210/en.2004-0846. Epub 2004 Sep 16. PMID: 15375029.
- [363] MacLusky NJ, Yuan H, Elliott J, Brown TJ. Sex differences in corticosteroid binding in the rat brain: an in vitro autoradiographic study. *Brain Res*. 1996 Feb 5;708(1-2):71-81. doi: 10.1016/0006-8993(95)01310-5. PMID: 8720861.

- [364] Babb JA, Masini CV, Day HE, Campeau S. Sex differences in activated corticotropin-releasing factor neurons within stress-related neurocircuitry and hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis hormones following restraint in rats. *Neuroscience*. 2013 Mar 27;234:40-52. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.12.051. Epub 2013 Jan 7. PMID: 23305762; PMCID: PMC3594441.
- [365] Iwasaki-Sekino A, Mano-Otagiri A, Ohata H, Yamauchi N, Shibasaki T. Gender differences in corticotropin and corticosterone secretion and corticotropin-releasing factor mRNA expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus and the central nucleus of the amygdala in response to footshock stress or psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2009 Feb;34(2):226-237. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.09.003. Epub 2008 Oct 11. PMID: 18849120.
- [366] Figueiredo HF, Dolgas CM, Herman JP. Stress activation of cortex and hippocampus is modulated by sex and stage of estrus. *Endocrinology*. 2002 Jul;143(7):2534-40. doi: 10.1210/endo.143.7.8888. PMID: 12072385.
- [367] Turner BB, Weaver DA. Sexual dimorphism of glucocorticoid binding in rat brain. *Brain Res*. 1985 Sep 16;343(1):16-23. doi: 10.1016/0006-8993(85)91153-9. PMID: 4041850.
- [368] Turner BB. Sex difference in glucocorticoid binding in rat pituitary is estrogen dependent. *Life Sci*. 1990;46(19):1399-406. doi: 10.1016/0024-3205(90)90340-w. PMID: 2161067.
- [369] Karandrea D, Kittas C, Kitraki E. Contribution of sex and cellular context in the regulation of brain corticosteroid receptors following restraint stress. *Neuroendocrinology*. 2000 Jun;71(6):343-53. doi: 10.1159/000054555. PMID: 10878496.
- [370] Karandrea D, Kittas C, Kitraki E. Forced swimming differentially affects male and female brain corticosteroid receptors. *Neuroendocrinology*. 2002 Apr;75(4):217-26. doi: 10.1159/000054713. PMID: 11979052.
- [371] de Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*. 2005 Jun;6(6):463-75. doi: 10.1038/nrn1683. PMID: 15891777.
- [372] Henley DE, Lightman SL. New insights into corticosteroid-binding globulin and glucocorticoid delivery. *Neuroscience*. 2011 Apr;180:1-8. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.02.053>
- [373] Panagiotakopoulos L, Neigh GN. Development of the HPA axis: where and when do sex differences manifest? *Front Neuroendocrinol*. 2014 Aug;35(3):285-302. doi: 10.1016/j.yfrne.2014.03.002. Epub 2014 Mar 13. PMID: 24631756.
- [374] Gala RR, Westphal U. Corticosteroid-binding globulin in the rat: studies on the sex difference. *Endocrinology*. 1965 Nov;77(5):841-51. doi: 10.1210/endo-77-5-841. PMID: 5843904.

- [375] McCormick CM, Linkroum W, Sallinen BJ, Miller NW. Peripheral and central sex steroids have differential effects on the HPA axis of male and female rats. *Stress*. 2002 Dec;5(4):235-47. doi: 10.1080/1025389021000061165. PMID: 12475728.
- [376] Tannenbaum B et al. Dynamic variations in plasma corticosteroid-binding globulin and basal HPA activity following acute stress in adult rats. *J Neuroendocrinol*. 1997 Mar;9(3):163-8. doi: 10.1046/j.1365-2826.1997.t01-1-00550.x. PMID: 9089466.
- [377] Goel N, Workman JL, Lee TT, Innala L, Viau V. Sex differences in the HPA axis. *Compr Physiol*. 2014 Jul;4(3):1121-55. doi: 10.1002/cphy.c130054. PMID: 24944032.
- [378] Kirschbaum C, Wüst S, Hellhammer D. Consistent sex differences in cortisol responses to psychological stress. *Psychosom Med*. 1992 Nov-Dec;54(6):648-57. doi: 10.1097/00006842-199211000-00004. PMID: 1454958.
- [379] Kudielka, B. M., & Kirschbaum, C. (2005). Sex differences in HPA axis. Kudielka BM, Kirschbaum C. Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biol Psychol*. 2005 Apr;69(1):113-32. doi: 10.1016/j.biopsycho.2004.11.009. Epub 2004 Dec 25. PMID: 15740829.
- [380] Rao RT, Androulakis IP. Modeling the Sex Differences and Interindividual Variability in the Activity of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Endocrinology*. 2017 Nov 1;158(11):4017-4037. doi: 10.1210/en.2017-00544. PMID: 28938475; PMCID: PMC5695828.
- [381] Seeman TE, Singer B, Wilkinson CW, McEwen B. Gender differences in age-related changes in HPA axis reactivity. *Psychoneuroendocrinology*. 2001 Apr;26(3):225-40. doi: 10.1016/s0306-4530(00)00043-3. PMID: 11166486.
- [382] van der Voorn B, Hollanders JJ, Ket JCF, Rotteveel J, Finken MJJ. Gender-specific differences in hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity during childhood: a systematic review and meta-analysis. *Biol Sex Differ*. 2017 Jan 19;8:3. doi: 10.1186/s13293-016-0123-5. PMID: 28116043; PMCID: PMC5244584.
- [383] Gillies GE, McArthur S. Estrogen actions in the brain and the basis for differential action in men and women: a case for sex-specific medicines. *Pharmacol Rev*. 2010 Jun;62(2):155-98. doi: 10.1124/pr.109.002071. Epub 2010 Apr 14. PMID: 20392807; PMCID: PMC2879914.
- [384] Heuser IJ et al. Age-associated changes of pituitary-adrenocortical hormone regulation in humans: importance of gender. *Neurobiol Aging*. 1994 Mar-Apr;15(2):227-31. doi: 10.1016/0197-4580(94)90117-1. PMID: 7838296.
- [385] Stroud LR, Salovey P, Epel ES. Sex differences in stress responses: social rejection versus achievement stress. *Biol Psychiatry*. 2002 Aug 15;52(4):318-27. doi: 10.1016/s0006-3223(02)01333-1. PMID: 12208639.
- [386] Bebbington P. The origins of sex differences in depressive disorder: bridging the gap. *International Review of Psychiatry*. 1996 Jan;8(4):295-332. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.3109/09540269609051547>

- [387] Klein LC, Corwin EJ. Seeing the unexpected: how sex differences in stress responses may provide a new perspective on the manifestation of psychiatric disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2002 Dec;4(6):441-8. doi: 10.1007/s11920-002-0072-z. PMID: 12441024.
- [388] Viau V. Functional cross-talk between the hypothalamic-pituitary-gonadal and -adrenal axes. *J Neuroendocrinol.* 2002 Jun;14(6):506-13. doi: 10.1046/j.1365-2826.2002.00798.x. PMID: 12047726.
- [389] Handa RJ, Weiser MJ. Gonadal steroid hormones and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Front Neuroendocrinol.* 2014 Apr;35(2):197-220. doi: 10.1016/j.yfrne.2013.11.001. Epub 2013 Nov 16. PMID: 24246855; PMCID: PMC5802971.
- [390] Simerly RB, Chang C, Muramatsu M, Swanson LW. Distribution of androgen and estrogen receptor mRNA-containing cells in the rat brain: an in situ hybridization study. *J Comp Neurol.* 1990 Apr 1;294(1):76-95. doi: 10.1002/cne.902940107. PMID: 2324335.
- [391] Brailoiu E et al. Distribution and characterization of estrogen receptor G protein-coupled receptor 30 in the rat central nervous system. *J Endocrinol.* 2007 May;193(2):311-21. doi: 10.1677/JOE-07-0017. PMID: 17470522.
- [392] Handa RJ, Burgess LH, Kerr JE, O'Keefe JA. Gonadal steroid hormone receptors and sex differences in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Horm Behav.* 1994 Dec;28(4):464-76. doi: 10.1006/hbeh.1994.1044. PMID: 7729815.
- [393] Bingham B, Williamson M, Viau V. Androgen and estrogen receptor-beta distribution within spinal-projecting and neurosecretory neurons in the paraventricular nucleus of the male rat. *J Comp Neurol.* 2006 Dec 20;499(6):911-23. doi: 10.1002/cne.21151. PMID: 17072840.
- [394] Handa RJ, Weiser MJ. Gonadal steroid hormones and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Front Neuroendocrinol.* 2014 Apr;35(2):197-220. doi: 10.1016/j.yfrne.2013.11.001. Epub 2013 Nov 16. PMID: 24246855; PMCID: PMC5802971.
- [395] Williamson M, Bingham B, Gray M, Innala L, Viau V. The medial preoptic nucleus integrates the central influences of testosterone on the paraventricular nucleus of the hypothalamus and its extended circuitries. *J Neurosci.* 2010 Sep 1;30(35):11762-70. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2852-10.2010. PMID: 20810896; PMCID: PMC6633408.
- [396] Viau V, Meaney MJ. Variations in the hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress during the estrous cycle in the rat. *Endocrinology.* 1991 Nov;129(5):2503-11. doi: 10.1210/endo-129-5-2503. PMID: 1657578.
- [397] Herman JP et al. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Compr Physiol.* 2016 Mar 15;6(2):603-21. doi: 10.1002/cphy.c150015. PMID: 27065163; PMCID: PMC4867107.

- [398] Carey MP, Deterd CH, de Koning J, Helmerhorst F, de Kloet ER. The influence of ovarian steroids on hypothalamic-pituitary-adrenal regulation in the female rat. *J Endocrinol*. 1995 Feb;144(2):311-21. doi: 10.1677/joe.0.1440311. PMID: 7706984.
- [399] Patchev VK, Shoaib M, Holsboer F, Almeida OF. The neurosteroid tetrahydroprogesterone counteracts corticotropin-releasing hormone-induced anxiety and alters the release and gene expression of corticotropin-releasing hormone in the rat hypothalamus. *Neuroscience*. 1994 Sep;62(1):265-71. doi: 10.1016/0306-4522(94)90330-1. PMID: 7816204.
- [400] Owens MJ, Ritchie JC, Nemeroff CB. 5 alpha-pregnane-3 alpha, 21-diol-20-one (THDOC) attenuates mild stress-induced increases in plasma corticosterone via a non-glucocorticoid mechanism: comparison with alprazolam. *Brain Res*. 1992 Feb 28;573(2):353-5. doi: 10.1016/0006-8993(92)90788-b. PMID: 1504771.
- [401] Larkin JW, Binks SL, Li Y, Selvage D. The role of oestradiol in sexually dimorphic hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to intracerebroventricular ethanol administration in the rat. *J Neuroendocrinol*. 2010 Jan;22(1):24-32. doi: 10.1111/j.1365-2826.2009.01934.x. Epub 2009 Nov 14. PMID: 19912475; PMCID: PMC2818645.
- [402] Seale JV, Wood SA, Atkinson HC, Harbuz MS, Lightman SL. Gonadal steroid replacement reverses gonadectomy-induced changes in the corticosterone pulse profile and stress-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity of male and female rats. *J Neuroendocrinol*. 2004 Dec;16(12):989-98. doi: 10.1111/j.1365-2826.2004.01258.x. PMID: 15667454.
- [403] Lunga P, Herbert J. 17Beta-oestradiol modulates glucocorticoid, neural and behavioural adaptations to repeated restraint stress in female rats. *J Neuroendocrinol*. 2004 Sep;16(9):776-85. doi: 10.1111/j.1365-2826.2004.01234.x. PMID: 15344916; PMCID: PMC2651633.
- [404] Kitay JJ. Pituitary-adrenal function in the rat after gonadectomy and gonadal hormone replacement. *Endocrinology*. 1963 Aug;73:253-60. doi: 10.1210/endo-73-2-253. PMID: 14076206.
- [405] Figueiredo HF, Ulrich-Lai YM, Choi DC, Herman JP. Estrogen potentiates adrenocortical responses to stress in female rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007 Apr;292(4):E1173-82. doi: 10.1152/ajpendo.00102.2006. Epub 2006 Dec 19. PMID: 17179393.
- [406] Patchev VK, Almeida OF. Gonadal steroids exert facilitating and "buffering" effects on glucocorticoid-mediated transcriptional regulation of corticotropin-releasing hormone and corticosteroid receptor genes in rat brain. *J Neurosci*. 1996 Nov 1;16(21):7077-84. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-21-07077.1996. PMID: 8824343; PMCID: PMC6579278.
- [407] Burgess LH, Handa RJ. Estrogen-induced alterations in the regulation of mineralocorticoid and glucocorticoid receptor messenger RNA expression in the female rat anterior pituitary gland and brain. *Mol Cell Neurosci*. 1993 Apr;4(2):191-8. doi: 10.1006/mcne.1993.1023. PMID: 19912922.

- [408] Gala RR, Westphal U. Further studies on the corticosteroid-binding globulin in the rat: proposed endocrine control. *Endocrinology*. 1966 Jul;79(1):67-76. doi: 10.1210/endo-79-1-67. PMID: 5917132.
- [409] Lund TD, Munson DJ, Haldy ME, Handa RJ. Dihydrotestosterone may inhibit hypothalamo-pituitary-adrenal activity by acting through estrogen receptor in the male mouse. *Neurosci Lett*. 2004 Jul 15;365(1):43-7. doi: 10.1016/j.neulet.2004.04.035. PMID: 15234470.
- [410] Ochedalski T, Subburaju S, Wynn PC, Aguilera G. Interaction between oestrogen and oxytocin on hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *J Neuroendocrinol*. 2007 Mar;19(3):189-97. doi: 10.1111/j.1365-2826.2006.01525.x. PMID: 17280592.
- [411] Young EA, Altemus M, Parkison V, Shastry S. Effects of estrogen antagonists and agonists on the ACTH response to restraint stress in female rats. *Neuropsychopharmacology*. 2001 Dec;25(6):881-91. doi: 10.1016/S0893-133X(01)00301-3. PMID: 11750181.
- [412] Paulmyer-Lacroix O, Héry M, Pugeat M, Grino M. The modulatory role of estrogens on corticotropin-releasing factor gene expression in the hypothalamic paraventricular nucleus of ovariectomized rats: role of the adrenal gland. *J Neuroendocrinol*. 1996 Jul;8(7):515-9. doi: 10.1046/j.1365-2826.1996.04835.x. PMID: 8843020.
- [413] Russell AL et al. The interaction of dietary isoflavones and estradiol replacement on behavior and brain-derived neurotrophic factor in the ovariectomized rat. *Neurosci Lett*. 2017 Feb 15;640:53-59. doi: 10.1016/j.neulet.2017.01.011. Epub 2017 Jan 8. PMID: 28077306; PMCID: PMC5815299.
- [414] Weiser MJ, Handa RJ. Estrogen impairs glucocorticoid dependent negative feedback on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis via estrogen receptor alpha within the hypothalamus. *Neuroscience*. 2009 Mar 17;159(2):883-95. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.12.058. Epub 2009 Jan 7. PMID: 19166915; PMCID: PMC5837863.
- [415] Lund TD, Rovis T, Chung WC, Handa RJ. Novel actions of estrogen receptor-beta on anxiety-related behaviors. *Endocrinology*. 2005 Feb;146(2):797-807. doi: 10.1210/en.2004-1158. Epub 2004 Oct 28. PMID: 15514081.
- [416] Lund TD, Hinds LR, Handa RJ. The androgen 5alpha-dihydrotestosterone and its metabolite 5alpha-androstan-3beta, 17beta-diol inhibit the hypothalamo-pituitary-adrenal response to stress by acting through estrogen receptor beta-expressing neurons in the hypothalamus. *J Neurosci*. 2006 Feb 1;26(5):1448-56. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3777-05.2006. PMID: 16452668; PMCID: PMC6675494.
- [417] Laflamme N, Nappi RE, Drolet G, Labrie C, Rivest S. Expression and neuropeptidergic characterization of estrogen receptors (ERalpha and ERbeta) throughout the rat brain: anatomical evidence of distinct roles of each subtype. *J Neurobiol*. 1998 Sep 5;36(3):357-78. doi: 10.1002/(sici)1097-4695(19980905)36:3<357:aid-neu5>3.0.co;2-v. PMID: 9733072.

- [418] Oyola MG, Thompson MK, Handa AZ, Handa RJ. Distribution and chemical composition of estrogen receptor β neurons in the paraventricular nucleus of the female and male mouse hypothalamus. *J Comp Neurol*. 2017 Dec 1;525(17):3666-3682. doi: 10.1002/cne.24295. Epub 2017 Aug 21. PMID: 28758220; PMCID: PMC5815298.
- [419] Van de Kar LD, Blair ML. Forebrain pathways mediating stress-induced hormone secretion. *Front Neuroendocrinol*. 1999 Jan;20(1):1-48. doi: 10.1006/frne.1998.0172. PMID: 9882535.
- [420] Raap DK et al. Estrogen desensitizes 5-HT(1A) receptors and reduces levels of G(z), G(i1) and G(i3) proteins in the hypothalamus. *Neuropharmacology*. 2000 Jul 24;39(10):1823-32. doi: 10.1016/s0028-3908(99)00264-6. PMID: 10884563.
- [421] McAllister CE, Creech RD, Kimball PA, Muma NA, Li Q. GPR30 is necessary for estradiol-induced desensitization of 5-HT1A receptor signaling in the paraventricular nucleus of the rat hypothalamus. *Psychoneuroendocrinology*. 2012 Aug;37(8):1248-60. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.12.018. Epub 2012 Jan 20. PMID: 22265196; PMCID: PMC3342396.
- [422] Rossi DV et al. Estradiol-induced desensitization of 5-HT1A receptor signaling in the paraventricular nucleus of the hypothalamus is independent of estrogen receptor-beta. *Psychoneuroendocrinology*. 2010 Aug;35(7):1023-33. doi: 10.1016/j.psyneuen.2010.01.003. Epub 2010 Feb 6. PMID: 20138435; PMCID: PMC2891004.
- [423] Qin J et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010 Mar 4;464(7285):59-65. doi: 10.1038/nature08821. PMID: 20203603; PMCID: PMC3779803.
- [424] Dinan TG, Cryan JF. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol*. 2017 Jan 15;595(2):489-503. doi: 10.1113/JP273106. Epub 2016 Dec 4. PMID: 27641441; PMCID: PMC5233671.
- [425] Osadchiy V, Martin CR, Mayer EA. The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan;17(2):322-332. doi: 10.1016/j.cgh.2018.10.002. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30292888; PMCID: PMC6999848.
- [426] Ussar S, Fujisaka S, Kahn CR. Interactions between host genetics and gut microbiome in diabetes and metabolic syndrome. *Mol Metab*. 2016 Jul 18;5(9):795-803. doi: 10.1016/j.molmet.2016.07.004. PMID: 27617202; PMCID: PMC5004229.
- [427] Berer K et al. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Oct 3;114(40):10719-10724. doi: 10.1073/pnas.1711233114. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28893994; PMCID: PMC5635914.
- [428] Cekanaviciute E et al. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Oct 3;114(40):10713-10718. doi: 10.1073/pnas.1711235114. Epub 2017 Sep 11.

Erratum in: Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 Oct 17;114(42):E8943. PMID: 28893978; PMCID: PMC5635915.

[429] Sampson TR et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*. 2016 Dec 1;167(6):1469-1480.e12. doi: 10.1016/j.cell.2016.11.018. PMID: 27912057; PMCID: PMC5718049.

[430] Huttenhower C, Gevers D, Knight R, Abubucker S, Badger JH, Chinwalla AT et al. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012 Jun 13;486(7402):207-14. doi: 10.1038/nature11234. PMID: 22699609; PMCID: PMC3564958.

[431] Wexler HM. Bacteroides: the good, the bad, and the nitty-gritty. *Clin Microbiol Rev*. 2007 Oct;20(4):593-621. doi: 10.1128/CMR.00008-07. PMID: 17934076; PMCID: PMC2176045.

[432] den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*. 2013 Sep;54(9):2325-40. doi: 10.1194/jlr.R036012. Epub 2013 Jul 2. PMID: 23821742; PMCID: PMC3735932.

[433] Delzenne NM, Cani PD. Interaction between obesity and the gut microbiota: relevance in nutrition. *Annu Rev Nutr*. 2011 Aug 21;31:15-31. doi: 10.1146/annurev-nutr-072610-145146. PMID: 21568707.

[434] Dominianni C et al. BMI, body mass index, and dietary fiber intake influence the human gut microbiome. *PLoS One*. 2015 Apr 15;10(4):e0124599. doi: 10.1371/journal.pone.0124599. PMID: 25874569; PMCID: PMC4398427.

[435] Kasai C et al. Comparison of the gut microbiota composition between obese and non-obese individuals in a Japanese population, as analyzed by terminal restriction fragment length polymorphism and next-generation sequencing. *BMC Gastroenterol*. 2015 Aug 11;15:100. doi: 10.1186/s12876-015-0330-2. PMID: 26261039; PMCID: PMC4531509.

[436] Haro C et al. Intestinal Microbiota Is Influenced by Gender and Body Mass Index. *PLoS One*. 2016 May 26;11(5):e0154090. doi: 10.1371/journal.pone.0154090. PMID: 27228093; PMCID: PMC4881937.

[437] Mueller S et al. Differences in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender, and country: a cross-sectional study. *Appl Environ Microbiol*. 2006 Feb;72(2):1027-33. doi: 10.1128/AEM.72.2.1027-1033.2006. PMID: 16461645; PMCID: PMC1392899.

[438] García-Gómez E, González-Pedrajo B, Camacho-Arroyo I. Role of sex steroid hormones in bacterial-host interactions. *Biomed Res Int*. 2013;2013:928290. doi: 10.1155/2013/928290. Epub 2012 Dec 24. PMID: 23509808; PMCID: PMC3591248.

[439] Arnlöv J et al. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease incidence in men. *Ann Intern Med*. 2006 Aug 1;145(3):176-84. doi: 10.7326/0003-4819-145-3-200608010-00005. PMID: 16880459.

- [440] Homma H, Hoy E, Xu DZ, Lu Q, Feinman R, Deitch EA. The female intestine is more resistant than the male intestine to gut injury and inflammation when subjected to conditions associated with shock states. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005 Mar;288(3):G466-72. doi: 10.1152/ajpgi.00036.2004. Epub 2004 Oct 21. PMID: 15499084.
- [441] Kollmann TR, Levy O, Montgomery RR, Goriely S. Innate immune function by Toll-like receptors: distinct responses in newborns and the elderly. *Immunity.* 2012 Nov 16;37(5):771-83. doi: 10.1016/j.immuni.2012.10.014. PMID: 23159225; PMCID: PMC3538030.
- [442] Gomez A, Luckey D, Taneja V. The gut microbiome in autoimmunity: Sex matters. *Clin Immunol.* 2015 Aug;159(2):154-62. doi: 10.1016/j.clim.2015.04.016. Epub 2015 May 6. PMID: 25956531; PMCID: PMC4560596.
- [443] Rubtsova K, Marrack P, Rubtsov AV. Sexual dimorphism in autoimmunity. *J Clin Invest.* 2015 Jun;125(6):2187-93. doi: 10.1172/JCI78082. Epub 2015 Apr 27. PMID: 25915581; PMCID: PMC4497744.
- [444] Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas.* 2017 Sep;103:45-53. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.06.025. Epub 2017 Jun 23. PMID: 28778332.
- [445] Plottel CS, Blaser MJ. Microbiome and malignancy. *Cell Host Microbe.* 2011 Oct 20;10(4):324-35. doi: 10.1016/j.chom.2011.10.003. PMID: 22018233; PMCID: PMC3264051.
- [446] Wang J et al. Modulation of gut microbiota during probiotic-mediated attenuation of metabolic syndrome in high fat diet-fed mice. *ISME J.* 2015 Jan;9(1):1-15. doi: 10.1038/ismej.2014.99. Epub 2014 Jun 17. PMID: 24936764; PMCID: PMC4274436.
- [447] Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nature Reviews Microbiology.* 2012 Sep 24; 10(11):735-42. Disponibile all'indirizzo: <https://doi.org/10.1038/nrmicro2876>
- [448] Khan KN et al. Molecular detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Apr;199:69-75. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.01.040. Epub 2016 Feb 6. PMID: 26901400.
- [449] Upala S, Anawin Sanguankeo. Bariatric surgery and risk of postoperative endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2015 Jul-Aug;11(4):949-55. doi: 10.1016/j.soard.2014.09.024. Epub 2014 Oct 2. PMID: 25620433.
- [450] Schnorr SL et al. Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nat Commun.* 2014 Apr 15;5:3654. doi: 10.1038/ncomms4654. PMID: 24736369; PMCID: PMC3996546.

- [451] Petrescu AD, Kain J, Liere V, Heavener T, DeMorrow S. Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Dysfunction in Cholestatic Liver Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Nov 12;9:660. doi: 10.3389/fendo.2018.00660. PMID: 30483216; PMCID: PMC6240761.
- [452] Yaguchi H, Tsutsumi K, Shimono K, Omura M, Sasano H, Nishikawa T. Involvement of high density lipoprotein as substrate cholesterol for steroidogenesis by bovine adrenal fasciculo-reticularis cells. *Life Sci*. 1998;62(16):1387-95. doi: 10.1016/s0024-3205(98)00077-0. PMID: 9585166.
- [453] Tilg H et al. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology*. 1992 Jul;103(1):264-74. doi: 10.1016/0016-5085(92)91122-k. PMID: 1612333.
- [454] Eriksson AS, Gretzer C, Wallerstedt S. Elevation of cytokines in peritoneal fluid and blood in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology*. 2004 Mar-Apr;51(56):505-9. PMID: 15086192.
- [455] Tacke F, Zimmermann HW. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. *J Hepatol*. 2014 May;60(5):1090-6. doi: 10.1016/j.jhep.2013.12.025. Epub 2014 Jan 8. PMID: 24412603.
- [456] Silverman MN, Pearce BD, Biron CA, Miller AH. Immune modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during viral infection. *Viral Immunol*. 2005;18(1):41-78. doi: 10.1089/vim.2005.18.41. PMID: 15802953; PMCID: PMC1224723.
- [457] McNeilly AD et al. Bile acids modulate glucocorticoid metabolism and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obstructive jaundice. *J Hepatol*. 2010 May;52(5):705-11. doi: 10.1016/j.jhep.2009.10.037. Epub 2010 Mar 4. PMID: 20347173; PMCID: PMC2877801.
- [458] Boyer JL. Bile formation and secretion. *Compr Physiol*. 2013 Jul;3(3):1035-78. doi: 10.1002/cphy.c120027. PMID: 23897680; PMCID: PMC4091928.
- [459] Mazuy C, Helleboid A, Staels B, Lefebvre P. Nuclear bile acid signaling through the farnesoid X receptor. *Cell Mol Life Sci*. 2015 May;72(9):1631-50. doi: 10.1007/s00018-014-1805-y. Epub 2014 Dec 16. PMID: 25511198.
- [460] Kosters A, Karpen SJ. The role of inflammation in cholestasis: clinical and basic aspects. *Semin Liver Dis*. 2010 May;30(2):186-94. doi: 10.1055/s-0030-1253227. Epub 2010 Apr 26. PMID: 20422500; PMCID: PMC3746018.
- [461] Rose AJ et al. Molecular control of systemic bile acid homeostasis by the liver glucocorticoid receptor. *Cell Metab*. 2011 Jul 6;14(1):123-30. doi: 10.1016/j.cmet.2011.04.010. PMID: 21723510.
- [462] Quinn M, McMillin M, Galindo C, Frampton G, Pae HY, DeMorrow S. Bile acids permeabilize the blood brain barrier after bile duct ligation in rats via Rac1-dependent mechanisms. *Dig Liver Dis*. 2014;46:527-34. doi: 10.1016/j.dld.2014.01.159

- [463] McMillin M et al. Suppression of the HPA axis during cholestasis can be attributed to hypothalamic bile acid signaling. *Mol Endocrinol*. 2015;29:1720–30. doi: 10.1210/me.2015-1087.
- [464] Livingstone DE et al. Relative adrenal insufficiency in mice deficient in 5 α -reductase 1. *J Endocrinol*. 2014;222:257–66. doi: 10.1530/JOE-13-0563.
- [465] Shimizu I, Kamochi M, Yoshikawa H, Nakayama Y. Gender difference in alcoholic liver disease trends in alcoholic liver disease research—clinical and scientific aspects. London: InTech, 2012.
- [466] Guy J, Peters MG. Liver disease in women: the influence of gender on epidemiology, natural history, and patient outcomes. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2013 Oct;9(10):633-9. PMID: 24764777; PMCID: PMC3992057.
- [467] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.28431. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26707365.
- [468] Lonardo A et al. Sex Differences in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: State of the Art and Identification of Research Gaps. *Hepatology*. 2019 Oct;70(4):1457-1469. doi: 10.1002/hep.30626. Epub 2019 Sep 23. PMID: 30924946; PMCID: PMC6766425.
- [469] Lonardo A, Nascimbeni F, Targher G, et al. AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): updates and future directions. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 471–83.
- [470] Florio AA, Graubard BI, Yang B, et al. Oophorectomy and risk of non-alcoholic fatty liver disease and primary liver cancer in the Clinical Practice Research Datalink. *Eur J Epidemiol* 2019;34: 871–78.
- [471] Lonardo A et al. Italian Association for the Study of the Liver (AISF). AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions. *Dig Liver Dis*. 2017 May;49(5):471-483. doi: 10.1016/j.dld.2017.01.147. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28215516.
- [472] Vari R, Scazzocchio B, D'Amore A, Giovannini C, Gessani S, Masella R. Gender-related differences in lifestyle may affect health status. *Ann Ist Super Sanità*. 2016 Apr-Jun;52(2):158-66. doi: 10.4415/ANN_16_02_06. PMID: 27364389.
- [473] Carr CP, Martins CM, Stingel AM, Lemgruber VB, Juruena MF. The role of early life stress in adult psychiatric disorders: a systematic review according to childhood trauma subtypes. *J Nerv Ment Dis*. 2013 Dec;201(12):1007-20. doi: 10.1097/NMD.000000000000049. PMID: 24284634.
- [474] Heim CM, Entringer S, Buss C. Translating basic research knowledge on the biological embedding of early-life stress into novel approaches for the developmental programming of lifelong health. *Psychoneuroendocrinology*. 2019 Jul;105:123-137. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.12.011. Epub 2018 Dec 12. PMID: 30578047; PMCID: PMC6561839.

- [475] Heim C, Binder EB. Current research trends in early life stress and depression: review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. *Exp Neurol*. 2012 Jan;233(1):102-11. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.10.032. Epub 2011 Nov 7. PMID: 22101006.
- [476] Heim, C, Newport, DJ, Mletzko, T, Miller, AH, Nemeroff, CB. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology* (2008) 33(6):693–710. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.03.008
- [477] Odgers CL, Jaffee SR. Routine versus catastrophic influences on the developing child. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:29-48. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031912-114447. Epub 2013 Jan 7. PMID: 23297656; PMCID: PMC4212823.
- [478] Carpenter LL, Tyrka AR, Ross NS, Khoury L, Anderson GM, Price LH. Effect of childhood emotional abuse and age on cortisol responsivity in adulthood. *Biol Psychiatry*. 2009 Jul 1;66(1):69-75. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.02.030. Epub 2009 Apr 17. PMID: 19375070; PMCID: PMC2696583.
- [479] Klaassens ER, van Noorden MS, Giltay EJ, van Pelt J, van Veen T, Zitman FG. Effects of childhood trauma on HPA-axis reactivity in women free of lifetime psychopathology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Aug 1;33(5):889-94. doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.04.011. Epub 2009 Apr 21. PMID: 19389455.
- [480] Palma-Gudiel H, Córdova-Palomera A, Leza JC, Fañanás L. Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) methylation processes as mediators of early adversity in stress-related disorders causality: A critical review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 Aug;55:520-35. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.05.016. Epub 2015 Jun 11. PMID: 26073068.
- [481] Silberman DM, Acosta GB, Zorrilla Zubilete MA. Long-term effects of early life stress exposure: Role of epigenetic mechanisms. *Pharmacol Res*. 2016 Jul;109:64-73. doi: 10.1016/j.phrs.2015.12.033. Epub 2016 Jan 14. PMID: 26774789.
- [482] Klose RJ, Bird AP. Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. *Trends Biochem Sci*. 2006 Feb;31(2):89-97. doi: 10.1016/j.tibs.2005.12.008. Epub 2006 Jan 5. PMID: 16403636.
- [483] McGowan PO, Szyf M. The epigenetics of social adversity in early life: implications for mental health outcomes. *Neurobiol Dis*. 2010 Jul;39(1):66-72. doi: 10.1016/j.nbd.2009.12.026. Epub 2010 Jan 4. PMID: 20053376.
- [484] Szyf, M, Meaney, MJ. Epigenetics, behaviour, and health. *Allergy Asthma Clin Immunol* (2010) 4(1):37. doi: 10.1186/1710-1492-4-1-37
- [485] Turecki G, Meaney MJ. Effects of the Social Environment and Stress on Glucocorticoid Receptor Gene Methylation: A Systematic Review. *Biol Psychiatry*. 2016 Jan 15;79(2):87-96. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.11.022. Epub 2014 Dec 13. PMID: 25687413; PMCID: PMC4466091.

- [486] Tyrka AR, Ridout KK, Parade SH. Childhood adversity and epigenetic regulation of glucocorticoid signaling genes: Associations in children and adults. *Dev Psychopathol.* 2016 Nov;28(4pt2):1319-1331. doi: 10.1017/S0954579416000870. Epub 2016 Oct 3. PMID: 27691985; PMCID: PMC5330387.
- [487] Weaver, ICG. Epigenetic programming by maternal behavior and pharmacological intervention. *Landes Biosci Rev.* 2007;(8):823–6.
- [488] Zhang TY, Labonté B, Wen XL, Turecki G, Meaney MJ. Epigenetic mechanisms for the early environmental regulation of hippocampal glucocorticoid receptor gene expression in rodents and humans. *Neuropsychopharmacology.* 2013 Jan;38(1):111-23. doi: 10.1038/npp.2012.149. Epub 2012 Sep 12. Erratum in: *Neuropsychopharmacology.* 2013 May;38(6):1140. PMID: 22968814; PMCID: PMC3521971.
- [489] Shields AE et al. Childhood abuse, promoter methylation of leukocyte NR3C1 and the potential modifying effect of emotional support. *Epigenomics.* 2016 Nov;8(11):1507-1517. doi: 10.2217/epi-2016-0074. Epub 2016 Sep 13. PMID: 27620456; PMCID: PMC5116751.
- [490] Tyrka AR, Price LH, Marsit C, Walters OC, Carpenter LL. Childhood adversity and epigenetic modulation of the leukocyte glucocorticoid receptor: preliminary findings in healthy adults. *PLoS One.* 2012;7(1):e30148. doi: 10.1371/journal.pone.0030148. Epub 2012 Jan 25. PMID: 22295073; PMCID: PMC3266256.
- [491] Wilson ME, Westberry JM, Prewitt AK. Dynamic regulation of estrogen receptor-alpha gene expression in the brain: a role for promoter methylation? *Front Neuroendocrinol.* 2008 Jun;29(3):375-85. doi: 10.1016/j.yfrne.2008.03.002. Epub 2008 Mar 13. PMID: 18439661; PMCID: PMC2460564.
- [492] Weaver I et al. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci.* 2004 Aug;7(8):847-54. doi: 10.1038/nn1276. Epub 2004 Jun 27. PMID: 15220929.
- [493] Fiacco S, Gardini ES, Mernone L, Schick L, Ehlert U. DNA Methylation in Healthy Older Adults With a History of Childhood Adversity-Findings From the Women 40+ Healthy Aging Study. *Front Psychiatry.* 2019 Oct 23;10:777. doi: 10.3389/fpsy.2019.00777. PMID: 31708823; PMCID: PMC6819958.
- [494] Unternaehrer E et al. (2012). Dynamic changes in DNA methylation of stress-associated genes (OXTR, BDNF) after acute psychosocial stress. *Transl Psychiatry.* 2012 Aug 14;2(8):e150. doi: 10.1038/tp.2012.77. PMID: 22892716; PMCID: PMC3432191.
- [495] Essex MJ et al. (2013). Essex MJ, Boyce WT, Hertzman C, Lam LL, Armstrong JM, Neumann SM, Kobor MS. Epigenetic vestiges of early developmental adversity: childhood stress exposure and DNA methylation in adolescence. *Child Dev.* 2013 Jan-Feb;84(1):58-75. doi: 10.1111/j.1467-8624.2011.01641.x. Epub 2011 Sep 2. PMID: 21883162; PMCID: PMC3235257.

- [496] Yao Y, Li H, Gu Y, Davidson NE, Zhou Q. Inhibition of SIRT1 deacetylase suppresses estrogen receptor signaling. *Carcinogenesis*. 2010 Mar;31(3):382-7. doi: 10.1093/carcin/bgp308. Epub 2009 Dec 8. PMID: 19995796; PMCID: PMC2832546.
- [497] Zhou C, Wu Y, Ding X, Shi N, Cai Y, Pan ZZ. SIRT1 Decreases Emotional Pain Vulnerability with Associated CaMKII α Deacetylation in Central Amygdala. *J Neurosci*. 2020 Mar 11;40(11):2332-2342. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1259-19.2020. Epub 2020 Jan 31. PMID: 32005763; PMCID: PMC7083291.
- [498] Melino S, Mormone E. On the Interplay Between the Medicine of Hildegard of Bingen and Modern Medicine: The Role of Estrogen Receptor as an Example of Biodynamic Interface for Studying the Chronic Disease's Complexity. *Front Neurosci*. 2022 May 25;16:745138. doi: 10.3389/fnins.2022.745138. PMID: 35712451; PMCID: PMC9196248.
- [499] Tagliagambe S, Spano M, Oppo A. Il pensiero polifonico di Pavel Florenskij. Una risposta alle sfide del presente. *Atti del Convegno per gli 80 anni dalla morte. Cagliari: PFTS University Press; maggio 2018;387.*

Ringraziamenti

Ringrazio tutti coloro che mi hanno incoraggiato a scrivere questo lavoro in un periodo della mia vita certamente impegnativo e allo stesso tempo sono altrettanto grata a chi con le sue critiche, mi ha reso più forte e determinata nella consapevolezza che stavo seguendo la mia strada. Una strada certamente non battuta e piena di sfide sia personali che professionali.

Ringrazio fra tutti la mia famiglia e il mio angelo biondo, il mio maestro di vita, Marcello Elia.