



HAL
open science

La gerarchia di individui biologici: problemi ontologici ed epistemologici

Anna Maria Dieli

► **To cite this version:**

Anna Maria Dieli. La gerarchia di individui biologici: problemi ontologici ed epistemologici. Philosophy. Université Panthéon-Sorbonne - Paris I; Università degli studi di Roma "Tor Vergata" (1972-..), 2018. Italian. NNT: 2018PA01H203 . tel-01905036

HAL Id: tel-01905036

<https://theses.hal.science/tel-01905036>

Submitted on 25 Oct 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Università degli studi di Roma “Tor Vergata”

Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne

Dottorato di ricerca in Storia e Scienze Filosofico-Sociali

Ciclo XXIX

A.A. 2016/2017

La gerarchia di individui biologici: problemi ontologici ed epistemologici

Tutor:

GIOVANNI IORIO GIANNOLI

Professore aggregato - Università degli studi di Roma “Tor Vergata”

PHILIPPE HUNEMAN

Directeur de recherche - IHPST (CNRS/ Université Paris 1 Sorbonne)

Dottoranda:

ANNA MARIA DIELI



Università degli studi di Roma “Tor Vergata”

Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne

Thèse pour l’obtention du grade de Docteur en Philosophie de l’Université Paris 1

La hiérarchie des individus biologiques : problèmes ontologiques et épistémologiques

Présentée et soutenue publiquement par :

ANNA MARIA DIELI

Composition du jury :

MARTA BERTOLASO

Associate Professor

(Examinatrice)

Università Campus Bio-Medico di Roma

RAFFAELLA CAMPANER

Associate Professor

(Examinatrice)

Università di Bologna Alma Mater Studiorum

GIOVANNI IORIO GIANNOLI

Extraordinary professor

(Directeur de thèse)

Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”

THIERRY HOQUET

Professeur des Universités

(Examineur)

Université Paris Nanterre

PHILIPPE HUNEMAN

Directeur de recherche

(Directeur de thèse)

CNRS/ Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne

CHARLES WOLFE

Directeur de recherche

(Rapporteur)

Ghent University

Date de soutenance : 2018

SOMMARIO

Introduzione	1
Ridefinire l'individualità.....	2
Metafisica analitica e metafisica della scienza.....	4
Un esempio storico: Leibniz	7
Scopo e struttura della tesi	16

PARTE I

INDIVIDUI BIOLOGICI E INDIVIDUI EVOLUTIVI

Capitolo 1: L'individualità in biologia	20
1. Un tentativo di definizione dell'individuo biologico	20
L'individuo in filosofia	20
I criteri di individualità biologica.....	23
Alcuni casi problematici	28
Un'individualità debole.....	32
2. La teoria dell'evoluzione per selezione naturale.....	37
Lamarck	38
Darwin e la trasmissione dei caratteri acquisiti.....	40
La Sintesi Moderna	42
Il dibattito sui natural kinds.....	45
Il dibattito sulle unità di selezione	49
Selezionismo genico e kin selection.....	50
Interattori e replicatori.....	54
I riproduttori.....	60
Capitolo 2: La gerarchia evolutiva.....	63
1. La teoria gerarchica.....	64
Gould e la Teoria Gerarchica	64
La selezione multi-livello.....	69
2. L'origine della gerarchia delle entità biologiche.....	77
L'evoluzione dell'organizzazione gerarchica	78
Le transizioni evolutive.....	80

La nascita della pluricellularità: due modelli a confronto	85
3. Gruppi e individui in biologia	91
Unità di selezione e individuo biologico	91
Individui darwiniani	94

PARTE II

GERARCHIA EVOLUTIVA E CANCRO

Capitolo 3: La biologia del cancro	98
1. La cellula	98
Struttura e funzioni	98
Dai procarioti agli eucarioti	100
Crescita e divisione delle cellule	103
2. Il cancro	107
Definizione e descrizione	108
Le cause del cancro: alcune ipotesi	109
Un esempio della complessità del cancro: l'eterogeneità intra-tumorale	116
L'origine del cancro: monoclonale o policlonale	122
Un modello alternativo: il modello gerarchico	125
Capitolo 4: Le interpretazioni del cancro	130
1. L'eziologia del cancro: alcune ipotesi a confronto	130
La Somatic Mutation Theory	131
I caratteri della cellula cancerogena	132
Vocabolario funzionale nel cancro	137
La Tissue Organization Field Theory	142
Ontogenesi e cancro	144
2. Cancro ed evoluzione	150
La spiegazione evolutiva del cancro	150
Cooperazione e conflitto	154
Cancro e transizioni evolutive	157
3. Cancro e livelli di selezione	160
Un fenomeno multilivello	161
La selezione naturale e la comprensione del cancro	165
La cellula cancerogena come individuo darwiniano	168

PARTE III

INDIVIDUI E SISTEMI ORGANIZZATI

Capitolo 5: L'individuo come organizzazione funzionale	176
1. Organizzazione.....	176
Il vivente e l'organizzazione	176
Una definizione di organizzazione in biologia.....	180
Organizzazione e superorganismo	182
Organizzazione e sistemi robusti	188
2. Funzione.....	194
Dall'organizzazione alla funzione.....	194
Wright e la teoria eziologica	196
La teoria disposizionale.....	197
Funzione e design.....	199
Altri tentativi di definire la funzione.....	201
Adattamento e funzione	204
Individuo come unità funzionale.....	209
Capitolo 6: La nozione di gerarchia in biologia	213
1. Gerarchia.....	213
Molte gerarchie	213
Gerarchia inclusiva e gerarchia esclusiva	217
Gerarchia di controllo	220
Gerarchia tassonomica	222
Una definizione di gerarchia biologica	224
2. La posta in gioco per la filosofia della biologia.....	227
Riduzionismo	227
Riduzionismo e antiriduzionismo	231
Il pluralismo critico	233
Il pluralismo sull'individuo biologico.....	236
Un modello di individualità	238
Conclusione.....	242

Una riconciliazione col senso comune	244
Filosofia e pratica della scienza	248

Résumé.....252

Introduction	252
L'individu biologique.....	252
Un exemple historique : Leibniz	254
Individu biologique et unités de sélection.....	256
Sélection multi-niveaux et transition évolutionnaires	257
Les individus darwiniens.....	259
La biologie du cancer	261
Différentes interprétations de l'étiologie du cancer	262
Cancer et évolution	265
Le cancer comme phénomène multi-niveaux.....	266
Le vivant et l'organisation.....	267
Individu comme unité fonctionnelle	269
Hierarchie.....	270
Les enjeux philosophiques	272
Le pluralisme critique.....	274
Conclusion.....	275

Abstract.....278

Bibliografia.....280

Introduzione

“[...] gli esseri naturali formano un'unica catena, nella quale le varie classi, come anelli, sono legate le une alle altre. Soprattutto la domenica sera di ritorno dal mare dove è impossibile per i sensi e l'immaginazione fissare il punto preciso in cui una comincia e l'altra finisce.”

(Leibniz)

L'idea che il vivente sia organizzato in maniera gerarchica è presente sin dall'Antichità: i viventi sembrano legati uno all'altro, al punto da formare una scala, la “scala naturæ”. Per Aristotele, ad esempio, i viventi sono disposti gerarchicamente secondo un ordine di perfezione crescente: il mondo biologico è gerarchicamente strutturato, e questa struttura è ciò che lo rende ordinato. Il mondo dei viventi è dunque un mondo complesso, gerarchico e organizzato¹.

Questa idea dell'Antichità, ossia che la natura presenta un ordine di complessità crescente, è giunta fino alla biologia moderna: basti pensare agli autori che cercano di indagare il rapporto tra complessità ed evoluzione². Quale sia il nesso tra l'evoluzione per selezione naturale e l'emergenza di organismi e tratti complessi è un quesito che attraversa la filosofia della biologia contemporanea: la complessità è la conseguenza dell'evoluzione? L'evoluzione è l'unico processo in grado di creare sistemi complessi? Complessità e organizzazione gerarchica della natura, insomma, sembrano legate fra loro: per questo è necessario fornirne una definizione filosofica, che possa poi trovare un riscontro nella pratica della biologia.

¹ C. Bonnet (1764), p. 179-180: “La nature descend par degrés de l'homme au polype, du polype à la sensitive, de la sensitive à la truffe [...]. Nous avons beaucoup contemplé cette chaîne merveilleuse. La matière organisée a reçu un nombre presque infini de modifications diverses, et toutes sont nuancées comme les couleurs du prisme. Nous faisons des points sur l'image, nous y traçons des lignes et nous appelons cela faire des genres et des classes. Nous n'apercevons que les teintes dominantes et les nuances délicates nous échappent.”

² Ad esempio J.T. Bonner (1988); D.W. Mc Shea (2002); I. Tëmkin, N. Eldredge (2014).

Scopo di questa tesi è pervenire ad una definizione di individuo biologico che dia conto della sua struttura gerarchicamente organizzata. L'ipotesi che verrà portata avanti nel corso di questa tesi è che la pratica della scienza, in questo caso della biologia, pone delle sfide che la filosofia non può ignorare nel suo tentativo di fornire una definizione teorica delle entità con cui la scienza ha a che fare.

Ridefinire l'individualità

Il problema della definizione dell'individualità in biologia è largamente discusso. Per fare un esempio, si può analizzare l'articolo di Goodnight, biologo evolutivo che fa un'analisi di come si possa basare la definizione di individualità biologica su delle basi scientifiche³. Egli propone di condurre un'indagine contestuale per comprendere in determinate situazioni cosa possa essere definito un individuo⁴. Si tratta di un metodo di regressione applicato alla selezione multilivello, nel quale vengono cioè analizzati i vari livelli come possibili individui dal punto di vista evolutivo.

Secondo Goodnight, abbiamo una comprensione intuitiva di cosa sia l'individuo; tuttavia, l'unico modo per darne una spiegazione che sia coerente in filosofia della biologia è l'evoluzione per selezione naturale. Per supportare meglio questa sua tesi illustra un esempio⁵. Immaginiamo due uomini che invece di andare a lavoro siano rimasti a letto: il primo perché affetto da influenza, il secondo perché troppo pigro per alzarsi. Nel primo caso, il responsabile dell'assenza a lavoro è il virus dell'influenza, che tendiamo a non considerare parte dell'uomo in quanto individuo; nel secondo caso, invece, consideriamo l'uomo responsabile della sua decisione di restare a dormire. Questo perché, sostiene l'autore ci basiamo su un'idea intuitiva che può essere radicata scientificamente nel concetto di "condividere il

³ C.J. Goodnight (2013).

⁴ C.J. Goodnight (2013), p. 37: "I will first describe contextual analysis, which is a statistical method that can be used for analyzing multilevel selection. I then use this method as a framework for developing an evolutionary concept of individuality. Throughout, I will try to stay true to our intuitive understanding of an individual, and to use contextual analysis to formalize this intuitive understanding."

⁵ C.J. Goodnight (2013).

destino evolutivo”⁶. Sulla base di questa definizione, il virus dell’influenza non fa parte dell’organismo, ma va considerato un individuo distinto.

Sin qui, l’argomento di Goodnight non è originale: vari filosofi della biologia hanno riflettuto alla nozione di individualità biologica e sul suo rapporto con la teoria dell’evoluzione per selezione naturale⁷. L’idea della selezione multilivello, in effetti, si radica proprio nell’idea che la selezione agisce su vari livelli e l’interpretazione di diversi fenomeni può variare in base al livello a cui si sceglie di osservare le variazioni di fitness⁸. Il merito di Goodnight, piuttosto, è di distinguere in modo chiaro i diversi tipi di definizione di individuo che derivano da un’analisi evolutiva, analizzando vantaggi e svantaggi di adottare ciascuna delle definizioni. Interessante è anche il suo obiettivo, ossia quello di mostrare come il concetto di individuo biologico abbia sempre qualcosa di artificiale. Egli propende comunque per la seconda e terza definizione di individuo, ossia quelle che lo definiscono in base alla selezione naturale o all’evoluzione per selezione naturale. È importante, infatti, riconoscere su quali tratti agisce la selezione naturale e sapere che il livello di individualità può variare, perché la pratica della biologia ci mostra che vi sono individui a più livelli. Quello che bisogna però tenere presente è che in base al livello di individualità scelto cambia il modo di interpretare diversi fenomeni: questo significa che vi è certamente una componente di convenzionalità nel definire l’individuo biologico, ma che, tuttavia, la realtà delle entità biologiche pone alcuni limiti a questa convenzionalità. Al banco di prova della pratica della biologia, infatti, alcune ipotesi si rivelano impossibili da percorrere. È pertanto necessaria, come sostiene anche Goodnight⁹, un’analisi contestuale che permetta nei singoli casi di rilevare cosa corrisponde all’individuo biologico. Vedremo, nel corso di questa tesi in che modo sostenere un’analisi contestuale attraverso una definizione dell’individuo biologico come individuo funzionale.

⁶ C.J. Goodnight (2013), p. 37: “[...] we make the distinction between what is and isn’t an individual based on an intuitive concept of shared evolutionary fate. That is, I will argue that we consider mitochondria to be part of our individuality because we experience the same evolutionary forces as those that are acting on our mitochondria, whereas the flu virus is not part of our individuality because the evolutionary forces acting on the flu virus are not concordant with the forces acting on humans.”

⁷ M. Ghiselin (1975); L.W. Buss (1987); D. Hull (1980); T. Pradeu (2008);

⁸ Cfr. *infra* p. 69.

⁹ C.J. Goodnight (2013).

Metafisica analitica e metafisica della scienza

Iniziamo col dire che questa tesi prende avvio da una prospettiva metafisica, in quanto l'individuazione è dunque prima di tutto una questione metafisica: basti pensare al saggio di metafisica di Strawson che si chiama, appunto, *Individuals*¹⁰.

La metafisica, secondo la definizione di Aristotele, si occupa dell'essere in quanto essere e dei modi in cui esso si esplica nella realtà¹¹. L'individuo è un concetto centrale per la metafisica, in quanto essi fanno parte del "mobilia del mondo": riconoscere e saper descrivere gli individui è necessario per una definizione metafisica del mondo. Secondo Strawson, che rielabora il concetto aristotelico di metafisica, la metafisica descrive l'immagine che l'uomo ha di sé stesso e del mondo in cui si trova¹². Interrogarsi sul mondo è chiedersi quali oggetti esso contenga, ossia quali individui: la metafisica deve stabilire dei criteri per distinguere gli individui da proprietà e relazioni¹³. Inoltre, compito della metafisica è stabilire se vi siano degli individui più fondamentali, di cui tutti gli altri non sarebbero che dei composti, come nella fisica atomistica.

Si è soliti distinguere due tipi di metafisica, la metafisica analitica e la metafisica della scienza. Esse, tuttavia, non devono essere concepite in opposizione l'una con l'altra: piuttosto, i loro strumenti concettuali possono fecondamente intersecarsi. Si tratta di due modi diversi di costruire quell'immagine dell'uomo nel mondo che abbiamo delineato prima come il compito principale della filosofia. Questo non vuol dire che essi costruiscano due immagini diverse del mondo: semplicemente, si avvalgono di strumenti diversi. La metafisica analitica è quella che considera, sulle orme di Wittgenstein, che si possa giungere ad una definizione metafisica del mondo semplicemente attraverso un'analisi concettuale. La metafisica analitica cerca dunque una definizione di individuo che sia vera in tutti i mondi

¹⁰ P.E. Strawson (1959).

¹¹ Aristotele, *Metafisica*, libro β: "I. C'è una scienza che studia l'essere in quanto essere e ciò che inerisce all'essere in sé. Essa non è identica a nessuna delle scienze che si dicono particolari, perché nessuna delle altre scienze indaga universalmente intorno all'essere in quanto essere [...]".

¹² W. Sellars (1963): secondo questo autore, la filosofia studia l'immagine manifesta del mondo, concependo appunto l'uomo come essere nel mondo e cercando di spiegare l'uomo e la realtà che lo circonda.

¹³ W. Sellars (1963), p. 9: "A fundamental question with respect to any conceptual framework is 'of what sort are the basic objects of the framework?' This question involves, on one hand, the contrast between an object and what can be true of it in the way of properties, relations and activities; and, on the other, a contrast between the basic objects of the framework and the various kind of groups they can compose."

possibili: che prescindano, cioè, da ogni riferimento al mondo e alla realtà. L'esistenza del mondo e la natura degli individui che lo compongono sono gli oggetti di studio della metafisica analitica. Lo scopo di questo tipo di metafisica è creare una teoria coerente del mondo: in particolare, ciò viene fatto grazie all'analisi linguistica. Si tratta di un tipo di metafisica che è molto criticata dai filosofi della scienza, in quanto si avvale di esempi immaginari¹⁴.

La metafisica della scienza, invece, utilizza esempi tratti dalla scienza. Secondo quest'ultima, la scienza ci fornisce una descrizione del mondo, costruendo un'immagine di esso che talvolta si discosta da quella del senso comune¹⁵. Secondo i sostenitori della metafisica della scienza, possiamo costruire un'immagine del mondo che derivi da ciò che la scienza ci dice di esso. In particolare, la scienza ha un elevato potere esplicativo e predittivo. Si tratta di sostenere un vero e proprio impegno ontologico da parte della scienza: è la scienza a dirci quali individui compongono il mondo. Stabilire quali oggetti siano inclusi in questo tipo di ontologia, di descrizione del mondo, è cruciale per stabilire cosa conta come individuo in scienza e tramite quale procedimento si arriva a determinarlo. Gli oggetti che compongono il mondo saranno dunque quelli menzionati nelle teorie scientifiche. Un'ontologia scientifica, pertanto, contiene gli elementi menzionati dalle teorie scientifiche: l'adozione di uno schema scientifico di riferimento è necessaria per stabilire un'ontologia. In generale, la metafisica della scienza parte dalla constatazione che anche la scienza, un po' come la metafisica costruisce un'immagine del mondo: essa descrive il mondo e gli oggetti che lo popolano, in maniera spesso più accurata. La metafisica della scienza nasce dunque dalla consapevolezza che la scienza sia uno strumento in grado di fornire una descrizione del mondo e che la pratica della scienza costituisca l'unico modo di approcciarsi al mondo.

La differenza fra la metafisica analitica e quella della scienza può essere definita nei termini di una differenza tra una metafisica a priori e una metafisica a posteriori: la prima corrisponde alla metafisica analitica, la quale studia il mondo

¹⁴ J. Wilson (1999), p. 11: "There is such a variety of living things that the interesting properties of the mythical creatures we invent may well be found in real organisms. After we construct a theory of biological individuality that can deal comfortably with the issues raised by actual organisms and living systems, perhaps we can discuss how to individuate imaginary creatures, but not until then. My imagination is not as fertile as the living world." D. Hull (1992), p. 180: "[...] I hope to show the advantages of applying the techniques of conceptual analysis to detailed examples in the practice of science in contrast to the sketchy, fictional examples preferred by analytic philosophers."

¹⁵ Si tratta di quella che Sellars chiama "the scientific image of the world". W. Sellars (1963).

partendo da un'analisi linguistica e concettuale. La seconda, invece, corrisponde alla metafisica della scienza, la quale procede a posteriori giacché parte dalla spiegazione scientifica dei fenomeni per inserirla in un quadro metafisico. Molti filosofi si sono interrogati su quale sia il rapporto tra le due immagini del mondo, quella filosofica e quella scientifica. Per alcuni autori, la differenza tra la metafisica analitica e quella della scienza corrisponde alla differenza tra la metafisica descrittiva e revisionista. La metafisica descrittiva descrive le strutture effettive del mondo, mentre quella revisionista le rivede, al fine di ottenere una migliore descrizione del mondo¹⁶. Accettare questa distinzione come corrispondente alla distinzione tra metafisica analitica e della scienza, significa appoggiare l'ipotesi che la metafisica della scienza debba essere revisionista. Si tratta di un'immagine falsata dell'indagine scientifica, che trova le sue radici nel neopositivismo logico: la sola indagine del mondo dotata di senso è quella scientifica.

Tuttavia, sia la scienza che la metafisica sono animate dal desiderio di fornire un'immagine unificata del reale. Per questo, l'approccio più fecondo sembra essere proprio quello di un'intersezione tra i due campi: la scienza descrive dei fenomeni che suscitano quesiti filosofici. La complessità della struttura atomica, tanto per fare un esempio, può risultare una materia interessante per un discorso filosofico¹⁷. Scienza e filosofia, insomma, si intrecciano e si intersecano, laddove la filosofia fornisce delle domande e la scienza degli strumenti per cercare delle risposte. I progressi della scienza, inoltre, pongono domande filosofiche sempre nuove: basti pensare al grande interesse filosofico che ha suscitato e continua a suscitare la meccanica quantistica. Infine, entrambi i tipi di indagine partono dal senso comune, per fondare le conoscenze di senso comune su una base più solida. Sarebbe sbagliato, dunque, guardare alla filosofia e alla scienza come costruzioni del mondo totalmente opposte: per lo stesso motivo, sarebbe sbagliato concepire una separazione netta tra la metafisica analitica e quella della scienza. La metafisica può fornire un quadro concettuale chiaro al procedere della scienza, la quale risponderà poi con certi strumenti ad alcune questioni metafisiche. La metafisica può aiutare lo scienziato a concepire e formulare nuove ipotesi o nuove teorie¹⁸.

¹⁶ P.F. Strawson (1959), p. 9.

¹⁷ J. Ladyman (2012).

¹⁸ J. Ladyman (2012).

Ad esempio, la nostra percezione è limitata e pertanto abbiamo bisogno della scienza per giungere ad una definizione di individuo biologico. Attraverso il senso comune è difficile arrivare a stabilire dei criteri necessari e sufficienti perché qualcosa sia un individuo: da qui la necessità di ricorrere alla scienza e alle teorie scientifiche, sostenuta dalla metafisica della scienza. La biologia, insomma, sembra essere un campo interessante in cui mettere alla prova una nozione metafisicamente fondata di individuo e viceversa, la metafisica sembra fornire un supporto ad alcune intuizioni della pratica della biologia.

Questa tesi nasce dunque dalla consapevolezza che le questioni metafisiche hanno un impatto sulla pratica della scienza e viceversa.

Un esempio storico: Leibniz

Si può avere un'idea di come la metafisica e la biologia possano intersecarsi in maniera fruttuosa guardando all'opera di Leibniz (1646-1716). Egli elabora una metafisica che sia in grado di dare conto del fatto che gli esseri viventi sono organizzati in maniera gerarchica. In particolare, Leibniz è affascinato dal fatto che la natura presenti delle entità l'una dentro l'altra, come una matryoska¹⁹. Ogni porzione di materia è come uno stagno pieno di pesci, contiene cioè delle altre entità che sono a loro volta viventi²⁰. Questa constatazione deriva a Leibniz dall'osservare i primi esperimenti di microbiologia: l'invenzione del microscopio, avvenuta proprio nella seconda metà del XVII secolo, consente le prime osservazioni di microorganismi. Tali progressi scientifico-tecnologici permettono di comprendere che il mondo è popolato di esseri viventi invisibili. Gli organismi contengono microbi e batteri, i quali sono a loro volta degli esseri viventi: essi non sono semplicemente ospiti di altri organismi ma ne sono parte integrante, permettendo la sopravvivenza stessa. Questa scoperta mette in questione l'idea di un mondo

¹⁹ Leibniz: *Discours de métaphysique* (1686), *Correspondance avec Arnauld* (1686-1690), *Système nouveau de la nature et de la communication des substances* (1695), *Monadologie* (1714).

²⁰ Leibniz, *Monadologie*: "Chaque portion de la matière peut être conçue comme un jardin plein de plantes, et comme un étang plein de poissons. Mais chaque rameau de la plante, chaque membre de l'animal, chaque goutte de ses humeurs est encore un tel jardin, ou un tel étang." Si parla a tal proposito di "nested individuality". O. Nachtomy (2008), p. 709: "A particularly intriguing feature in Leibniz's notion of individuality is the nested structure of Leibnizian individuals. For Leibniz, individuals not only contain other individuals as the body of an animal may contain worms or germs but also typically consist of other individuals who are organized in a hierarchical structure and are nested one within another to infinity."

popolato da individui indivisibili, rendendo più difficoltosa la ricerca di un principio di individuazione, di ciò che rende un individuo unitario, separato e distinguibile da ogni altra entità.

Alla luce di tali scoperte, Leibniz decide di ideare una dottrina della sostanza che possa giustificare l'organizzazione gerarchica della natura, senza inficiare una qualche unità metafisica degli individui biologici. Innanzitutto, opponendosi ad una visione meramente meccanicista della natura, definisce l'organismo una "macchina naturale", in opposizione alle macchine artificiali²¹: se le macchine artificiali sono costruite dall'uomo, quelle naturali sono costruite da Dio, sono cioè, macchine divine. In tal modo, infatti, gli esseri viventi rispondono sì alle leggi della fisica ma sono anche dotati di una loro finalità intrinseca, sono teleologici: le macchine naturali sono realizzate da Dio per svolgere il proprio fine e non sono costruite dall'esterno. Pertanto, l'organismo risponde anch'esso alle leggi della meccanica, ed è descrivibile in termini di grandezza, figura e movimento. Allo stesso tempo, il concetto di macchina naturale, introdotto da Leibniz nel *Système nouveau de la nature et de la communication de substances* (1695), gli consente di superare il meccanicismo. Infatti, la caratteristica di questa macchina naturale è di essere una macchina organizzata fin nelle sue più piccole parti²²: un organo di un organismo è a sua volta una macchina organizzata, mentre non si può dire altrettanto di una qualunque parte di un orologio. Questo distingue perciò una macchina naturale da una artificiale e differenzia l'organismo da un mero aggregato di parti: in un aggregato, infatti, gli effetti derivano dalla somma degli effetti. L'organismo, invece, pur essendo composto da una somma di parti, ha i suoi effetti in virtù della sua struttura, proprio perché è una macchina naturale. Esso agisce sempre in vista di una causa finale particolare: ad esempio l'uomo agisce al fine di manifestare la ragione. Questo funzionare in vista di uno scopo può essere considerata l'unità funzionale di ogni entità. Leibniz illustra la sua concezione del vivente ricorrendo alla metafora della macchina idraulica, ma aggiungendo dei micro-dispositivi che sono in grado di spiegare la loro forza in modo funzionale. Leibniz ritiene, infatti, che il miglior modo

²¹ Leibniz, *Monadologie*, §64: "Ainsi chaque corps organique d'un vivant est une espèce de machine divine, ou d'un automate naturel, qui surpasse infiniment tous les automates artificiels."

²² Leibniz, *Principes de la nature e de la grâce*, §3 GF 224: "[Le] corps est organique quand il forme une manière d'automate ou de machine de la nature, qui est machine non seulement dans le tout, mais encore dans les plus petites parties qui se peuvent faire remarquer."

di definire una macchina naturale è quello di ricorrere al suo fine²³: una macchina può essere definita come un insieme di parti che sono tenute insieme in virtù di un fine. Il fatto che una macchina naturale rimanga una macchina fin nelle sue più piccole parti è dovuto proprio al fatto di avere un fine verso cui esse sono ordinate. Nelle macchine artificiali, invece, non ogni singola parte è ordinata al fine: ossia, una macchina ha un fine in quanto intero, ma non ogni sua singola parte risponde a quel fine. Ad esempio, una ruota può avere la funzione di far muovere un ingranaggio ma ogni suo singolo dente non avrà questo fine. Invece, possiamo pensare all'organismo e a tutte le sue parti come finalizzate alla sopravvivenza dell'organismo stesso: e questo è vero ad ogni livello del vivente. Possiamo dire, quindi, che per Leibniz la differenza tra le macchine naturali e quelle artificiali risiede nel fatto che solo le prime esprimono la loro finalità fin nelle loro più piccole parti. La struttura funzionale di una macchina naturale si mantiene all'infinito²⁴. E il fine a cui le macchine naturali rispondono è interno, in quanto le è stato loro iscritto da Dio.

Vediamo poi come Leibniz affronta il problema dell'individualità nel mondo biologico. Per Leibniz il vero individuo è la sostanza: la sostanza individuale è il soggetto di cui può essere predicato qualcosa. Tutto ciò che esiste nell'universo sono gli individui: il mondo non è che un insieme di individui. Il mondo è in effetti un insieme di monadi: la monade è la sostanza semplice che costituisce l'unità fondamentale di tutto ciò che esiste²⁵. “1. La Monade, dont nous parlerons ici, n'est autre chose qu'une substance *simple*, qui entre dans les composés ; simple, c'est-à-dire sans parties.”. La monade è semplice, incorporea, inestesa, priva di forma, inaccessibile; essa è dotata di capacità percettiva e volitiva.

“Au point de vue externe la monade est simple, inétendue, sans figure, indivisible, incapable de commencer ou de finir naturellement, incapable d'être modifiée dans son intérieur par quelque autre créature (§§ 1-7).

Au point de vue interne, la monade est douée de perception ou représentation d'une multiplicité dans l'unité, et d'appétition ou tendance à passer de

²³ “Machina autem omnis a finali causa optime definitur, ut in explicatione partium deinde apparet, quomodo ad usum destinatum singulae coordinentur.”

²⁴ O. Nachtomy (2011), p. 77: “According to this reading of Leibniz, what distinguishes between the natural and the artificial is precisely that the functional chain or, if you will, the teleological chain is never ending – any natural thing, however small or insignificant, serves a certain function in a well defined and well ordered system of ends. Not so in an artificial machine, whose series of functions comes to an end.”

²⁵ Leibniz, *Monadologie*.

perceptions moins distinctes à des perceptions plus distinctes. Elle est ainsi comme un automate incorporel (§§ 8-17).²⁶.

Il mondo delle monadi è il mondo reale, che è oggetto di studi della metafisica; mentre il mondo dell'esperienza fenomenica è oggetto di studio della fisica. Il problema di Leibniz non è dunque tanto quello di definire l'individuo, ma di spiegare in che modo questi individui semplici si compongono fra loro per formare degli individui più complessi. La soluzione a questo problema si trova nella dottrina dell'armonia prestabilita: le monadi interagiscono fra loro non in modo causale, dato che non possono influenzarsi le une con le altre, bensì secondo un accordo prestabilito. “78. Ces principes m'ont donné moyen d'expliquer naturellement l'union ou bien la conformité de l'âme et du corps organique. L'âme suit ses propres lois et le corps aussi les siennes ; et ils se rencontrent en vertu de l'harmonie préétablie entre toutes les substances, puisqu'elles sont toutes les représentations d'un même univers”²⁷. Infatti, creando il mondo Dio ha fatto in modo che ogni monade sia ordinata ad interagire con le altre in base alla sua propria natura. Questo è possibile grazie al fatto che ogni monade è in sé completa, contiene tutto ciò che le accadrà in futuro. La definizione di una sostanza individuale, pertanto, è tale da poterne, in linea di principio, dedurre tutti i possibili predicati che le possono essere attribuiti. Ciò significa che, se avessimo una conoscenza pari a quella di Dio, a partire dalla definizione di sostanza individuale potremmo dedurre tutta la successione degli eventi dell'universo. “Et par conséquent tout corps se ressent de tout ce qui se fait dans l'univers ; tellement que celui qui voit tout, pourrait lire dans chacun ce qui se fait partout et même ce qui s'est fait ou se fera ; en remarquant dans le présent ce qui est éloigné, tant se-lon les temps que selon les lieux : sumptioia panta, disait Hippocrate.”²⁸. La sostanza non si può dividere né sommare ad altre sostanze: è Dio che la crea e non può essere distrutta che per annichilimento. Le monadi, inoltre, sono tutte distinte le une dalle altre: non esistono due individui identici. “9. Il faut même, que chaque Monade soit différente de chaque autre. Car il n'y a jamais dans la nature deux êtres, qui soient parfaitement l'un comme l'autre et

²⁶ Leibniz, Monadologie.

²⁷ Leibniz, Monadologie.

²⁸ Leibniz, Monadologie.

où il ne soit possible de trouver une différence interne, ou fondée sur une dénomination intrinsèque.”²⁹.

Leibniz non ha nessun problema, insomma, a concedere la realtà dell’organizzazione in livelli della natura: possiamo dire che egli è in tal senso molto moderno, poiché è in grado di superare la concezione aristotelica della sostanza metafisica come qualcosa di monolitico³⁰. La sostanza individuale non è indivisibile. Tutti i livelli di cui gli esseri viventi sono composti hanno un certo grado di realtà. Tuttavia, per quanto si possa fare un parallelo tra la concezione leibniziana degli individui imbottigliati l’uno nell’altro e l’attuale dibattito sulle unità di selezione³¹, la gerarchia degli individui concepita da Leibniz non è una gerarchia di unità di selezione.

Il problema che questo sistema gerarchico pone a Leibniz è quello di individuare la causa dell’unità: in virtù di cosa, cioè, le parti di una macchina naturale sono tenute insieme e agiscono in vista di un fine. Si tratta del problema dell’unità nella molteplicità, che in filosofia della biologia è lungi dall’essere banale. In effetti, non vi può essere molteplicità senza unità: bisogna che da qualche parte si trovi la sostanza reale, unitaria, senza la quale non si può ammettere che esistano dei composti di sostanze. “La substance demande une véritable unité [...] Tout être par agrégation suppose des êtres doués d’une véritable unité, parce qu’il ne tient sa réalité que de celle de ceux dont il est composé, de sorte qu’il n’en aura point du tout, si chaque être dont il est composé est encor un être par agrégation [...] S’il y a des agrégés de substances, il faut bien qu’il y ait aussi des véritables substances dont tous les agrégés soient faits.”³². C’è una vera e propria differenza sostanziale tra i semplici composti di parti e un vivente complesso, per quanto anche quest’ultimo sia composto di parti. Il corpo non è una sostanza semplice, quindi non può essere non è una monade, giacché la sostanza è indivisibile, mentre il corpo è composto di parti.

Questo implica il problema di stabilire cosa renda un organismo una sostanza: per essere distinto da un essere per accidente o per aggregazione, esso deve avere una “forma sostanziale” Si tratta di un termine tecnico, che permette a Leibniz di parlare dell’unità dei viventi.

²⁹ Leibniz, *Monadologie*.

³⁰ O. Nachtomy, A. Shavit, J. Smith (2002).

³¹ O. Nachtomy, A. Shavit, J. Smith (2002).

³² *Lettres à Arnauld*, p. 68-69.

“Il fallut donc rappeler et comme réhabiliter les formes substantielles, si décriées aujourd’hui, mais d’une manière qui les rendit intelligibles et qui séparât l’usage qu’on en doit faire de l’abus qu’on en a fait. Je trouvai donc que leur nature consiste dans la force et que de cela s’ensuit quelque chose d’analogique au sentiment et à l’appétit ; et qu’ainsi il fallait les concevoir à l’imitation de la notion que nous avons des âmes. Mais comme l’âme ne doit pas être employée pour rendre raison du détail de l’économie du corps de l’animal, je jugeai de même qu’il ne fallait pas employer ces formes pour expliquer les problèmes particuliers de la nature, quoiqu’elles soient nécessaires pour établir des vrais principes généraux. Aristote les appelle entéléchies premières, je les appelle peut-être plus intelligiblement forces primitives, qui ne contiennent pas seulement l’acte ou le complément de la possibilité, mais encore une activité originale.”³³.

La ricerca dell’unità costituisce per Leibniz un vero e proprio problema metafisico. Si tratta di capire come una sostanza possa rimanere tale pur essendo composta da parti. I tentativi di Leibniz vanno dunque nella direzione di cercare di mantenere la realtà dei livelli di organizzazione, fondandola però su una concezione metafisicamente stabile. La metafisica e l’esigenza di dar conto dei progressi scientifici si fondono quindi in questo autore. L’unità non può essere data né dalla costituzione fisica né dalla continuità spazio-temporale. La natura di una sostanza individuale non è l’estensione – come voleva Descartes – bensì la forza. “Je trouvai donc que leur nature consiste dans la force et que de cela s’ensuit quelque chose d’analogique au sentiment et à l’appétit ; et qu’ainsi il fallait les concevoir à l’imitation de la notion que nous avons des âmes.”³⁴. L’unità non è data dalla coesione materiale, sensibile: in effetti, un gruppo di marmo non è più sostanza di un gruppo di pietre, mentre un esercito, sebbene a livello sensibile manchi di unità, lo è. In un aggregato, quello che esiste realmente sono i suoi componenti: un mucchio di pietre non esiste realmente, esistono solo le pietre. L’organismo, invece, si distingue dall’aggregato in quanto, pur essendo composto da parti, esiste realmente, così come esiste realmente ciascuna delle sue parti. La macchina naturale, cioè, ha una vera unità, a differenza di quella artificiale.

Il problema che si presenta a Leibniz, insomma, è quello di stabilire la nozione di unità nella complessità³⁵: ossia, come una monade, pur costituita da infinite parti, possa essere dotata di una sua unità. Infatti, senza unità non si possono comprendere le altre caratteristiche della sostanza per Leibniz, quali l’azione e la

³³ Leibniz, *Système nouveau*.

³⁴ Leibniz, *Système nouveau*.

³⁵ H. Ishiguro (1998).

percezione. Queste presuppongono infatti che vi sia un soggetto unitario che agisce o patisce un'azione. L'unità è l'essenza stessa della sostanza³⁶. Quando Leibniz si interroga sull'unità di una sostanza, questa non va intesa semplicemente come lo stare insieme delle parti: si tratta di un'unità reale, metafisica. Si tratta di un'unità che rende l'insieme delle parti qualcosa di più di un aggregato. L'unità della percezione nell'essere umano, ad esempio, non può essere ridotta all'organizzazione meccanica e al lavoro del cervello. "S'il y a des agrégés de substances, il faut bien qu'il y ait aussi des véritables substances dont tous les agrégés sont faits [...] il n'y a point de multitude sans de véritables unités"³⁷. Un essere vivente può perciò essere colto come unitario e, allo stesso tempo, come composto di parti: sapere, cioè, che è composto di parti, non ci impedisce di vedere e considerare un organismo come un tutto unitario. Un essere vivente può perdere una sua parte, come un organo o un arto, mantenendo, almeno in alcuni casi, la propria unità. In tal modo, il fatto che gli organismi siano composti da parti non è in contrasto con il fatto che le monadi siano delle sostanze unitarie. In che modo però si raggiunge questa unità senza semplicità resta di difficile comprensione, perché Leibniz, nelle sue opere e nei suoi innumerevoli scambi epistolari, è poco chiaro e sembra talvolta cambiare di prospettiva. Probabilmente, per lo stesso autore lo statuto degli organismi risultava di difficile comprensione, cosicché la trattazione che si può ritrovare nelle varie opere è confusa o contraddittoria.

Per risolvere il problema dell'unità nella molteplicità, Leibniz introduce il concetto di monade dominante. La monade dominante è una sorta di *Io penso* kantiano, responsabile dell'unificazione delle percezioni. La monade dominante percepisce tutte le monadi sottostanti, e in un certo senso le ordina: sotto tale monade, l'aggregato acquisisce una vera realtà, un'unità sostanziale. Nelle entità artificiali, dunque, l'unità è data dall'esterno: colui che fabbrica un artefatto è colui che gli conferisce la sua unità. Nel caso delle entità della natura, invece, l'unità non può essere stata conferita dall'esterno: le macchine naturali rispondono infatti solo ad una loro finalità intrinseca.

C'è quindi una gerarchia di entità nel mondo: essa va dalle entità più disgregate, che sono quindi prive di una vera unità, quali un gregge di animali, fino alle entità

³⁶ Leibniz, Lettre à Arnauld 30 avril 1687 ; PII, 96-97).

³⁷ Leibniz, Monadologie.

unitarie – ad esempio una pietra – e a quelle strutturate in più parti, quali gli esseri viventi. A sua volta, l'essere vivente è strutturato in modo gerarchico: esso è composto da cellule, tessuti, organi e così via. Tutte queste entità hanno la caratteristica di essere composte di parti e di essere organizzate. Quello che cambia è il tipo di organizzazione. Nel caso degli esseri viventi, infatti, si tratta di un tipo di autoorganizzazione che è finalizzata all'assolvimento di una determinata funzione. Secondo alcuni, il termine organismo risale proprio a Leibniz, che per primo utilizza il termine “organizzato” quando parla degli esseri viventi. Il fatto di distaccarsi dal meccanicismo è il primo sintomo di novità della concezione leibniziana dell'organismo: la sua azione non si spiega più ricorrendo alla semplice connessione delle parti fra loro. La differenza tra un organismo e un meccanismo è che nel secondo il funzionamento dell'insieme è interamente riducibile a quello delle parti. L'organismo, invece, è un aggregato di parti eterogenee, le quali sono organizzate insieme in vista del normale funzionamento dell'organismo³⁸. L'organismo non sfugge alle leggi del meccanicismo: semplicemente, non è riducibile ad esse.

La “forma sostanziale”, o monade dominante, di un corpo è per Leibniz l'anima: ed è l'anima a fare l'unità delle parti del corpo. “[...] de plus, par le moyen de l'âme ou forme, il y a une véritable unité qui répond à ce que l'on appelle moi en nous ; ce qui ne saurait avoir lieu ni dans les machines de l'art, ni dans la simple masse de matière, quelque organisée qu'elle puisse être ; qu'on ne peut considérer que comme une armée, ou un troupeau, ou un étang plein de poissons, ou comme une montre composée de ressorts et de roues”³⁹. Come sappiamo, in Leibniz anima e corpo non sono correlati fra loro, ma interagiscono in virtù dell'armonia prestabilita. Dio infatti, ha preordinato il mondo in modo tale che l'anima agisca sempre in perfetta armonia col corpo, pur non avendo alcuna influenza diretta su di esso. È come un'orchestra in cui ciascun musicista suonasse il proprio pezzo senza ascoltare gli altri, eppure i musicisti fossero così ben accordati gli uni con gli altri da far intendere all'ascoltatore una perfetta armonia. Pertanto, l'organismo è una sostanza in quanto ha una vera unità: l'anima è immortale e indivisibile ed è ciò che distingue le macchine artificiali da quelle naturali. L'anima non è altro che l'attività (o entelechia): è attività che muove e organizza la macchina in modo unitario verso il

³⁸ F. Duchesneau (1995).

³⁹ Leibniz, *Systèmes Nouveau*, p. 71.

suo scopo. Si tratta di un vero e proprio ripensamento del meccanicismo⁴⁰: l'organismo è perfettamente intellegibile grazie alle leggi della meccanica, ma è legato ad un'anima che ne consente l'unità e l'organizzazione finalistica. Leibniz riesce cioè a unire l'esigenza di intellegibilità del vivente con la sua nozione intuitiva di essere dotato di appetiti e tendenze, evitando di cadere nell'errore di Descartes. Porre l'anima come fondamento dell'unità dell'organismo consente a Leibniz di risolvere la questione dell'organizzazione del vivente: esso è costituito da un'infinità di parti, organizzate dall'anima in vista di un fine. E, in quanto tale, si distingue da altre molteplicità, quali un esercito, una mandria o una macchina artificiale. È l'unità sostanziale che rende reale l'aggregato di parti che costituisce l'organismo.

“[...]l'organisme est essentiel à la matière, mais à la matière arrangée par une sagesse souveraine. Et c'est pour cela aussi que je définis l'Organisme, ou la Machine naturelle, que c'est une machine dont chaque partie est machine, et par conséquent que la subtilité de son artifice va à l'infini, rien n'estant assez petit pour estre negligé, au lieu que les parties de nos machines artificielles ne sont point des machines. C'est là la difference de la Nature et de l'Art, que nos modernes n'avoient pas assez considérée”⁴¹.

L'organismo è una serie di parti organizzate in vista di un fine, e dotato in tal modo di unità. L'unità gli permette di avere dei confini nello spazio e nel tempo; allo stesso tempo, l'unità è quella che garantisce la durata. Le macchine della natura sono indistruttibili in quanto sono definite e informate da una regola di generazione, che è appunto l'essere state create per esprimere il loro fine, e ciò è compatibile con il loro essere delle macchine fin nelle più piccole parti⁴². È l'organizzazione interna in vista di una causa finale che fa sì che una macchina naturale abbia la sua unità. “Et ce corps (de la Monade Centrale) est organique, quand il forme une manière d'Automate ou de Machine de la Nature, qui est Machine non seulement dans le tout, mais encore dans les plus petites parties qui se peuvent faire remarquer. Et les perceptions dans la Monade naissent les unes des autres par les lois des Appétits, ou des causes finales du bien et du mal, qui consistent dans les perceptions remarquables, réglées ou dérégées.”⁴³.

⁴⁰ O. Nachtomy (2011).

⁴¹ Lettera à Lady Masham

⁴² O. Nachtomy (2011), p. 77: “My suggestion is that natural machines are indivisible units in the sense that they are defined and informed by a single rule of generation, compatible with their having an infinitely complex structure such as an infinite series or a fractal-like structure.”

⁴³ Leibniz, PNG 3, GF 224.

Scopo e struttura della tesi

In questa tesi si intende procedere, in un certo senso, col metodo impiegato da Leibniz: si cercherà, cioè, di comprendere quale metafisica possa dare conto dell'organizzazione in livelli della biologia. Il punto di partenza sarà la definizione di individuo biologico in quanto individuo evolutivo, in base all'ipotesi che è la teoria dell'evoluzione per selezione naturale a dirci cosa conta come individuo in biologia⁴⁴. Un'analisi delle varie formulazioni che la storia ha conosciuto della teoria dell'evoluzione per selezione naturale ci porterà a mettere in luce le principali sfide filosofiche insite in una descrizione dei fenomeni evolutivi e l'impatto che tale teoria ha sulla definizione di individuo biologico.

In seguito si passerà all'analisi della selezione multilivello. Se la selezione naturale agisce a vari livelli, è legittimo in effetti chiedersi quale sia il vero individuo biologico. In particolare, l'analisi della selezione multi-livello verrà posta a partire dalla prospettiva delle Transizioni Evolutive: un tema, quest'ultimo, che pone una vera e propria sfida metafisica, ossia quella di sapere cosa faccia di un gruppo di individui un nuovo individuo. Questo quesito racchiude in sé vari problemi, da quello di comprendere quale sia il ruolo della selezione naturale nell'origine di sistemi complessi a quello di sostenere la fecondità di un riduzionismo epistemologico.

Per analizzare, poi, i livelli di selezione in un caso concreto preso dalla pratica della biologia, si utilizzerà l'esempio del cancro. In particolare, si cercherà di dare un accenno alle varie ipotesi che sono state formulate concernenti origine e sviluppo di questa patologia, al fine di comprendere cosa mostra il cancro sulla selezione multi-livello e, più in particolare, sull'organizzazione in livelli della natura.

Lo scopo di questa tesi è dimostrare che l'organizzazione delle entità in livelli di selezione non è dovuta solo alla nostra descrizione del mondo ma emerge dalla pratica stessa della biologia. La definizione di individuo biologico, pertanto, non può che tenere conto della struttura gerarchica delle entità biologiche. Per fare ciò ci si avvarrà proprio dell'esempio del cancro, in quanto patologia legata alla perdita di organizzazione del sistema. Se ne può dunque concludere che il fatto che vi siano diversi livelli di selezione corrisponde alla realtà dei sistemi biologici. Il fallimento

⁴⁴ Ad esempio D. Hull (1980, 1982), T. Pradeu (2008). Cfr. *infra* p. 92 e segg.

del riduzionismo, pertanto, non è tanto teorico quanto legato alle caratteristiche stesse dei sistemi biologici, che non si lasciano comprendere da una tale prospettiva. Allo stesso tempo, questo implica che la domanda su quale livello sia il vero livello di individualità in biologia non è una domanda fruttuosa.

Pertanto, questa tesi sosterrà l'ipotesi che l'individuo biologico sia un'unità funzionale gerarchicamente organizzata. Solo in tal modo, infatti, si può dare conto del fatto che vi sono individui ad ogni livello. Questa definizione, inoltre, può influenzare anche la pratica della biologia, comportando, allo stesso tempo, una revisione dei concetti con i quali si cercano di cogliere i sistemi biologici. È una definizione che ha le sue radici nell'ontologia dei sistemi biologici e influenza anche l'epistemologia.

Al fine di argomentare tale definizione di individuo biologico, si affronteranno alcuni concetti altrettanto cruciali in filosofia della biologia, quali quello di organizzazione, funzione e gerarchia. Si cercherà di sostenere che l'individuo biologico può svolgere una funzione in quanto per svolgere una funzione un sistema deve essere organizzato in maniera gerarchica. Essere organizzati gerarchicamente non è dunque un mero espediente classificatorio, ma permette di definire l'individuo biologico come unità funzionale. Vedremo, pertanto, che la domanda "come fa un insieme di individui a dare vita ad un nuovo individuo" è posta male: l'individualità è strutturalmente gerarchica, e la nascita di livelli superiori non è in contrasto con l'esistenza di livelli inferiori, che continuano ad avere una loro storia evolutiva. Se si considera l'individuo come un'entità statica, che si può cogliere con una definizione unitaria, gran parte dei fenomeni del mondo della biologia ci sfuggono, e il cancro è uno di quelli.

Infine, si cercherà di argomentare a favore di un pluralismo critico⁴⁵ sull'individuo biologico, che superi quindi le pretese di unificarne la definizione senza negare alla scienza le sue possibilità in quanto strumento conoscitivo. Una definizione di individuo biologico, cioè, deve essere tale da includere questa varietà di individui biologici esistenti nonché la loro organizzazione gerarchica. Il cancro, ad esempio, è un fenomeno che, per essere spiegato, necessita di tenere in conto dell'organizzazione dei sistemi biologici; viceversa, un'analisi di tale patologia nei

⁴⁵ S.D. Mitchell (2003).

termini del dibattito sull'individualità darwiniana non sembra poter avere un'applicazione nella pratica della biologia.

L'ipotesi qui sostenuta va quindi nella direzione di una metafisica che, senza prendere la scienza come unico dominio di fatti dotati di senso, sia però applicabile ad essa in modo fruttuoso.

Per ricapitolare, le domande a cui questa tesi vuole rispondere sono dunque le seguenti:

1. Esiste una sola definizione di individuo biologico?

Questa domanda si origina dall'analisi del dibattito sull'individuo biologico. Analizzando tale dibattito, dunque, ci si può chiedere se la domanda è ben posta, ossia se sia effettivamente possibile giungere ad un'unica definizione di individuo biologico e, allo stesso tempo, se questa definizione sia di qualche utilità per la pratica della scienza.

2. In che modo una definizione di individuo biologico riesce a dare conto del fatto che vi sono diversi livelli di individualità?

In particolare, questa domanda si pone allorché si analizzano le transizioni evolutive, che sono all'origine di nuove forme di organizzazione. Si tratta perciò di capire in che modo il fatto che vi siano degli individui biologici a più livelli è conciliabile con una definizione unitaria di individuo biologico o se, viceversa, la rende impossibile.

3. Qual è il rapporto tra la pratica della scienza e la filosofia della scienza alla luce della definizione di individuo biologico?

Questa tesi viene concepita in un'ottica di metafisica della scienza che parta dalla pratica della scienza, per arrivare a formulare una soluzione ad un problema teorico che sia in qualche modo utile per la pratica della scienza. Da qui la scelta dell'esempio del cancro, che vuole essere un modo per addentrarsi nella scienza ed esplorare le conseguenze della definizione dei livelli di individualità su un caso concreto.

PARTE I

INDIVIDUI BIOLOGICI E INDIVIDUI EVOLUTIVI

Capitolo 1: L'individualità in biologia

La definizione di individuo biologico è oggetto di un vasto dibattito, che coinvolge sia filosofi che biologi. In particolare, questo dibattito ruota intorno alla possibilità di definire l'individuo dal punto di vista della biologia evolutiva: sebbene, dunque, si possa parlare di individuo biologico da più punti di vista, l'interesse della filosofia della biologia sembra prevalentemente, anche se non esclusivamente, concentrato sull'individuo biologico, in quanto la selezione è considerata una forza maggiore nella storia della vita. Vediamo qui di ricostruire il dibattito sull'individuo biologico.

1. Un tentativo di definizione dell'individuo biologico

L'individuo in filosofia

Il termine individuo deriva dal latino *indivisuum*, che significa appunto indiviso e indivisibile. Esso indica dunque un'entità che non può essere divisa senza perdere le caratteristiche che le sono proprie. Un individuo è un particolare di un certo tipo, e stabilire come definirlo è al centro di un vasto dibattito. Da un'osservazione di senso comune si può notare che il mondo è composto da entità individuali di vario genere: dagli elementi naturali, agli artefatti, fino ad animali e piante e altri esseri viventi simili.

I caratteri costitutivi dell'individuo sono unità, identità, permanenza e unicità⁴⁶. L'unità, in quanto un individuo è caratterizzato dal fatto di essere uno e poter essere contato come tale in mezzo ad altri individui dello stesso o di un altro genere. L'identità è ciò che caratterizza l'individuo come tale: interrogarsi sull'identità di un ente vuol dire chiedersi cosa lo caratterizza in modo univoco, cosa fa sia che quell'ente sia unico e singolare⁴⁷. L'identità di un individuo ha una

⁴⁶ E.J. Lowe (2003), p. 79: "Roughly, an individual substance is conceived to be an individual object which is capable of independent existence—one which could exist even in the absence of any other such object (in the sense of 'could' in which this expresses metaphysical possibility)". D. Hull (1992).

⁴⁷ D. Hull (1992), p. 181: "One of the most obvious instances of individuals are spatiotemporally localized material bodies that either remain unchanged through times or else undergo relatively continuous change".

dimensione sincronica e una diacronica. L'identità sincronica è data dall'identità dell'individuo in una data regione spaziale: si tratta di sapere cosa distingue un'entità da ogni altra che esiste nello stesso spazio e nello stesso istante temporale. Allo stesso tempo, un individuo ha un'identità diacronica: ha un inizio e una fine nel tempo, e resiste ai mutamenti che possono intervenire. Questo porta a definire la terza caratteristica, che è quella della permanenza: un individuo è tale quando permane nel tempo, nonostante subisca dei cambiamenti. Infine vi è l'unicità: un individuo deve poter essere distinto da qualunque altro, deve cioè essere unico. Si tratta di quello che Leibniz chiama "principio degli indiscernibili"⁴⁸, principio che è molto difficile da determinare: si tratta, in effetti, di capire se è sufficiente un'identità numerica, per la quale due enti possono essere distinti già sulla base della loro posizione spaziotemporale, oppure se vi è un'identità specifica.

Un individuo è un'entità spaziotemporalmente localizzata, coesiva e continua; è una cosa naturale e singolare che esiste nello spazio e nel tempo. Un individuo è una cosa a cui ci si può riferire come ad un soggetto. Un individuo è quindi un particolare, e individuare vuol dire riferirsi a qualcosa come ad un particolare. Una classe è un'entità spaziotemporalmente non ristretta: essa, diversamente dall'individuo, non possiede dei confini nello spazio e nel tempo. La classe possiede dei membri, cioè entità che possiedono alcune caratteristiche in comune: ad esempio, la classe (o famiglia) dei felini include un certo tipo di mammiferi carnivori a quattro zampe. Caratteristica di una classe è quella di possedere delle istanze: se un individuo non può essere istanziato, la classe invece può esserlo. Le istanze di una classe si riconoscono proprio dalle caratteristiche che essi condividono, che sono quelle che definiscono la classe. Una classe può fungere da base per le leggi di natura: in effetti, le leggi di natura valgono in maniera universale e si applicano quindi a classi che non hanno limitazioni nello spazio e nel tempo. Ogni cosa è una cosa di un certo tipo: la classe, quindi, è un modo di identificare l'individuo. Nella classe rientrano generi e specie, che permettono appunto di classificare gli esseri viventi. Definiamo un individuo come uomo perché esso appartiene al genere "esseri umani". Vedremo che la distinzione tra un individuo e una classe di individui è

⁴⁸ Il principio di identità degli indiscernibili è un principio ontologico secondo il quale se non c'è modo di distinguere due enti, allora sono in verità un solo e identico ente. In altre parole, le entità "x" e "y" sono identiche se e solo se ogni predicato valido per "x" è pure valido per "y". Eadem sunt, quorum unum potest substitui alteri salva veritate (le cose delle quali l'una può essere sostituita dall'altra mantenendone intatta la verità, sono le stesse).

importante in filosofia della biologia, in quanto si tratta di capire se la classe risponde meramente a dei fini classificatori o a qualcosa di ontologicamente rilevante, al pari dell'individuo, per la definizione del mondo che ci circonda. Vedremo che la biologia si scontra proprio con questa difficoltà di stabilire la differenza tra un gruppo di individui e un individuo⁴⁹.

In ogni caso, quello che sembra poter dire dell'individuo in generale e dell'individuo biologico in particolare è che esso si colloca tra le parti e la classe. Un individuo fa parte di una classe ed è a sua volta composto di parti. Pertanto, un individuo è distinto dalle sue parti: l'individuo, infatti, possiede un'autonomia che le sue parti non possiedono. L'individuo è in grado di sussistere senza dipendere da altro, mentre le sue parti non sussistono al di fuori dell'individuo di cui sono parte. L'autonomia è dunque un altro criterio di individualità: si tratta di una nozione di senso comune ma di difficile definizione a livello filosofico. Vedremo come per gli individui biologici un criterio di autonomia è la capacità di replicarsi in modo unitario: se l'organismo è un individuo e le sue cellule no, è perché queste ultime non sono in grado di replicarsi al di fuori dell'organismo⁵⁰.

Tutti questi caratteri che definiscono l'individuo gli conferiscono una caratteristica particolare: quella di poter essere contato. L'individuo è un particolare che può essere contato come uno poiché ha dei confini nello spazio e nel tempo. Contrariamente a quello che si potrebbe pensare, tuttavia, contare richiede proprio una definizione preliminare di cosa sia l'individuo. Consideriamo, ad esempio, un

⁴⁹ Si può però sostenere che la specie sia anch'essa un'entità individuale: la specie può essere definita come popolazione naturale interfeconda e isolata riprodotivamente da altri gruppi simili (E. Mayr, 1942). Solitamente, si tende a considerare la specie come una classe: essa sarebbe caratterizzata da proprietà essenziali e presenta alcune istanze. Ad esempio, la specie del cane può essere caratterizzata da proprietà essenziali, quali avere quattro zampe e i denti canini; tali proprietà sono poi istanziate in ogni singolo cane. Tuttavia, questa visione è erranea: bisogna pensare alla specie piuttosto come un individuo avente dei confini nello spazio e nel tempo. La tesi dell'individualità della specie va di pari passo con quella della specie come unità di selezione. Questa tesi, apparentemente molto controintuitiva, ha iniziato a prendere piede negli anni '70: l'idea che le specie siano l'obiettivo della selezione naturale genera come conseguenza l'idea che le specie non siano affatto eterne e immutabili. L'origine di quest'ipotesi è da ricercarsi nell'articolo del 1972 di Eldredge e Gould (1972), articolo nel quale veniva proposta la teoria degli equilibri punteggiati: si tratta di un modello matematico secondo il quale i cambiamenti evolutivi avvengono in periodi relativamente brevi, al di fuori dei quali la specie rimane in uno stato di stasi. La consacrazione della tesi dell'individualità della specie si deve, poi, al lavoro di Ghiselin (1974) e poi di Hull (1978 e 1980).

D. Hull (1978), p. 335: "Biological species have been treated traditionally as spatiotemporally unrestricted classes. If they are to perform the function which they do in the evolutionary process, they must be spatiotemporally localized individuals, historical entities. Reinterpreting biological species as historical entities solves several important anomalies in biology, in philosophy of biology, and within philosophy itself".

⁵⁰ Cfr. *infra* p. 84.

mondo composto da x_1 , x_2 e x_3 e chiediamo a qualcuno di contare quanti individui vi si trovano. Spontaneamente, riteniamo che ogni persona interrogata risponderà che vi sono tre individui: x_1 , x_2 e x_3 . Tuttavia, se la persona interrogata accetta la logica di Lezniewski, essa risponderà che vi sono sette individui. Lezniewski era infatti un logico polacco per il quale ogni individuo è la somma di tutti gli altri: secondo tale ipotesi, gli individui che popolano il mondo qui ipotizzato saranno x_1 , x_2 , x_3 , $x_1 + x_2$, $x_1 + x_3$, $x_2 + x_3$, $x_1 + x_2 + x_3$, cioè in totale sette individui. Un simile esempio mostra come la definizione di individuo dia la possibilità di contare effettivamente ciò che popola il mondo. Contare è una nozione epistemica, che implica già una forma di conoscenza.

Individuare vuol dire dunque ritagliare la realtà: significa fissare dei confini nella realtà, per poter distinguere le cose le une dalle altre. La nozione di individuo è dunque, allo stesso tempo, metafisica ed epistemica. Metafisica perché riguarda la realtà ed epistemica in quanto riguarda la nostra relazione con la realtà, il nostro modo di conoscerla. Individuare significa riferirsi ad un particolare, stabilire cioè una sorta di relazione epistemica con esso. In questo senso, dunque, individuare è già un'attività cognitiva.

I criteri di individualità biologica

Si può cercare di applicare i criteri sopra elencati alle entità della biologia, al fine di definire l'individuo biologico. Tuttavia, nessun elenco di criteri sembra possa essere necessario e sufficiente a definire l'individuo: da qui il vasto dibattito su cosa si possa definire come individuo biologico. In effetti, tutti i possibili criteri sono soggetti a critiche, soprattutto allorché ci si confronta con dei casi più lontani dal senso comune. Tuttavia, si possono dare alcuni criteri molto generali⁵¹.

Innanzitutto, iniziamo col dire che un individuo è un'entità delimitata nello spazio e nel tempo.

Essa deve avere quindi, come prima caratteristica, un inizio temporale. Nel caso dei metazoi pluricellulari, tale inizio può essere dato dal momento in cui i gameti danno origine ad un nuovo individuo. L'origine temporale dell'individuo sarebbe dunque

⁵¹ E. Clarke (2010, 2013).

data da questa evento. Questo rappresenta però un problema nel caso dei gemelli omozigoti: essi, infatti, si originano da una singola cellula uovo fecondata da un solo spermatozoo, la quale poi si divide in un momento successiva. Tale divisione, che dà appunto origine ai gemelli omozigoti, può anche essere tardiva: essa può avvenire fino alle dodici settimane dopo la fecondazione, o anche in un momento successivo nel caso dei gemelli siamesi. Un altro criterio è la separazione delle cellule somatiche da quelle germinali, ossia l'esistenza della barriera di Weismann: neanche questa ipotesi, tuttavia, è priva di problemi. La dottrina di Weismann, sostenendo che l'eredità genetica è dovuta esclusivamente alle cellule germinali, negava la possibilità di un'eredità dei caratteri acquisiti: tuttavia, questo non è sempre vero, come faceva notare già Buss⁵². Inoltre, non sempre gli organismi possiedono questa separazione, mentre in altri essa si evolve piuttosto tardi.

Un altro criterio che è spesso invocato come criterio di individualità è la riproduzione: bisogna, in effetti, sapere se essa è davvero fondamentale per definire l'individuo biologico. Per alcuni autori, la selezione naturale potrebbe avvenire anche in assenza di riproduzione⁵³; per altri, invece, questo è un criterio in assenza del quale è impossibile sostenere che vi è selezione⁵⁴. In effetti, nei casi di riproduzione asessuata risulta difficile stabilire se si tratta di riproduzione o di accrescimento⁵⁵: per questo, non tutti concordano sullo stabilire la riproduzione come criterio di individualità. Per lo stesso motivo, sembra di poter escludere che il criterio di individualità il fatto che il nuovo individuo sia nato da uno zigote, formato da due cellule aploidi. Questo, infatti, non si verifica nei casi di riproduzione asessuata, che sono tuttavia molto frequenti in natura.

Un'altra ipotesi è che l'individuo sia definito dal ciclo di vita: l'individuo sarebbe, in questo caso, ciò che si colloca tra una replicazione e l'altra nella serie intergenerazionale di una specie. Questo implica, però, che ogni individuo abbia un inizio e una fine nel tempo che possano esser ben riconoscibili, al punto da fungere da criterio di individualità. Questo, tuttavia, non sempre accade: spesso, i confini

⁵² L. Buss (1987).

⁵³ F. Bouchard (2010)

⁵⁴ Ad esempio, per Godfrey-Smith i criteri di individualità sono strettamente legati alla riproduzione. P. Godfrey-Smith (2011, 2013) e *infra* p. 93. L. Buss (1987), p. 123. "Only if life reproduces itself can it persist indefinitely. And only via reproduction can natural selection have products on which to act."

⁵⁵ D. Janzen (1977), P. Godfrey-Smith (2011, 2013).

temporali di un'entità sono difficili da stabilire a causa dei nostri limiti percettivi⁵⁶. Anche l'utilizzo dei confini spaziali pone dei problemi: se consideriamo che le parti di un individuo devono essere attaccate l'una all'altra, ci dovremo chiedere se nelle simbiosi i due organismi contano come un solo individuo, o quale sia lo statuto ontologico di quegli organismi che si riproducono per scissione.

O ancora, per alcuni l'individuo va identificato in base al genotipo⁵⁷: l'identità genetica come criterio di individualità implica che tutte le parti che condividono lo stesso genoma sono parte di uno stesso individuo. Tale definizione, però, sembra altamente controintuitiva: in quest'ottica, si considerano i gemelli monozigoti come uno stesso individuo, mentre gli esseri viventi che fanno parte di un'associazione simbiotica sarebbero da contarsi come due individui distinti. La maggior parte degli organismi pluricellulari sono in effetti delle chimere, costituite da entità di varia origine: basti pensare alla quantità di batteri che popolano l'organismo, il quale ne ha bisogno per svolgere alcune funzioni fondamentali, quale ad esempio la digestione⁵⁸. Un altro criterio è l'istocompatibilità: esso si basa sulla risposta immunitaria (*alloriconoscimento*) che avviene in caso di contatto con entità patogene o potenzialmente dannose⁵⁹. Letteralmente, il termine alloriconoscimento indica proprio il riconoscimento di un'entità estranea: esso presuppone dunque prima di tutto la capacità dell'entità di autoriconoscersi. Secondo tale criterio, un'entità è un individuo se possiede questa capacità, se è, cioè, è in grado di distinguere il sé dal non sé, in particolare mettendo in pratica dei meccanismi di rigetto allorché si verifica un'invasione da parte del non sé.

Un altro criterio ancora è la massimizzazione di fitness: si tratta di un criterio che si basa sull'evoluzione per selezione naturale. Secondo tale definizione, l'organismo è un individuo, giacché i benefici di fitness di molte strategie evolutive vanno a suo vantaggio e a scapito delle cellule. Oppure, una colonia di api è un individuo, in quanto i benefici di fitness si rilevano a livello di colonia e non delle

⁵⁶ D. Hull (1978).

⁵⁷ D. Janzen (1977).

⁵⁸ T. Pradeu (2009), p. 25: "La plupart des organismes pluricellulaires sont en effet des chimères, car ils sont le produit des constituants d'origine diverse, au premier rang desquels se trouvent des bactéries, procaryotes pour la plupart. Par exemple, l'être humain est constitué de dix fois plus des cellules bactériennes que de cellules du « soi » au sens génétique."

⁵⁹ T. Pradeu (2010).

singole api. Questo criterio porta ad un'equivalenza tra individuo biologico e individuo evolutivo, che esploreremo più in là.

Infine, una caratteristica saliente dell'individuo è quella di possedere un meccanismo di soppressione dei conflitti evolutivi a livello inferiore⁶⁰: perché vi sia la nascita di un individuo a livello n è in effetti necessario che vengano almeno parzialmente sopresse le attività evolutive ai livelli $n-1$ che lo compongono. Le entità a livello inferiore, cioè, continuano a competere tra loro ma in modo da non minare l'integrazione dell'entità di livello superiore. Sono in molti a concordare sull'esistenza di un simile meccanismo negli individui biologici altamente complessi, quali gli organismi. A questo proposito, Godfrey-Smith parla di *de-darwinizzazione*⁶¹: in condizioni normali, ad esempio, l'organismo de-darwinizza le sue cellule, sopprimendone i caratteri che le rendono unità di selezione. Un esempio di tale meccanismo di *policing* è il comportamento delle api operaie, che rimuovono e mangiano le uova deposte da altre api operaie, affinché solo l'ape regina si riproduca. I livelli inferiori, dunque, continuano a esistere ed evolvere; ma la loro evoluzione è, in una certa misura, tenuta sotto controllo dall'individuo di livello superiore.

Per riassumere, ci sono senz'altro delle proprietà comuni a molti individui biologici, sebbene esse non ne forniscano una definizione: ad esempio, la continuità spazio-temporale; i confini spazio-temporali; la connessione causale tra parti eterogenee; lo sviluppo da una singola cellula; l'interdipendenza tra le parti e il tutto; la capacità di riprodursi in maniera unitaria; l'omogeneità genetica⁶². Sono criteri che si applicano, in maniera più o meno precisa, ad un cavallo e ad una quercia, ad un lichene così come ad una cellula eucariote. Tali proprietà non sono, però, necessarie e sufficienti alla definizione di individuo biologico: talvolta sono tutte presenti, altre volte sono presenti solo in parte o vengono per gradi. Ad esempio, una colonia di formiche può mancare della continuità spaziale, ma può avere un'interdipendenza fra i suoi membri tali da farla considerare un individuo⁶³. Per quanto riguarda la capacità di riprodursi, inoltre, essa risulta alquanto problematica: già solo fra gli organismi possiamo trovare due diversi metodi di riproduzione, cioè quella sessuata e quella

⁶⁰ S. Okasha (2006); P. Godfrey-Smith (2009); E. Clarke (2010).

⁶¹ P. Godfrey-Smith (2009), p. 69.

⁶² J. Wilson (1999), p. 9.

⁶³ M. Haber (2013).

asessuata. Se pensiamo però di includere nella categoria di individuo biologico anche altre entità, che vadano dalla cellula alla specie o all'ecosistema, il criterio di riproduzione cambia: bisognerebbe a quel punto capire cosa hanno in comune il modo in cui una cellula si replica e il modo in cui una specie sopravvive e si riproduce nel corso della storia. O ancora, l'omogeneità genetica porrebbe dei problemi nei casi di simbiosi fra due specie diverse, così frequenti in natura⁶⁴. Essi si applicano, cioè, molto bene ai casi di individui di senso comune, ossia l'organismo, ma meno bene agli altri. In altre parole, se utilizziamo questi come criteri per discernere l'individuo biologico osserviamo che alcune entità della biologia li rispettano perfettamente (i mammiferi ad esempio), ma che non consentono di discernere i casi problematici.

Per fare un esempio, prendiamo *Physalia Physalis*⁶⁵, che è peraltro un esempio piuttosto diffuso nel dibattito sull'individualità biologica⁶⁶. Si tratta di un essere marino, conosciuto anche col nome comune di *Caravella Portoghese*, che appartiene ad un gruppo di animali coloniali carnivori, quello dei Sifonofori. Può essere facilmente confusa con una medusa, vive nei mari tropicali e può essere lunga fino a quaranta metri. Essa è composta da una colonia di zooidi, simili a organismi solitari ma altamente specializzati e che cooperano fortemente tra loro. In effetti, alcuni permettono di galleggiare (pneumatofori); altri consentono la difesa e la ricerca di cibo; altri ancora si occupano della nutrizione (gastrozoidi) e della riproduzione (gonozoidi). Ciascuno di questi zooidi è in realtà analogo ad un organismo pluricellulare in grado di vivere autonomamente: essi però presentano un elevato livello di specializzazione funzionale, che consente loro di cooperare per la sopravvivenza del sifonoforo. Questo rende *Physalia* un caso molto interessante per lo studio delle origini evolutive della divisione del lavoro negli organismi pluricellulari. E, ancora una volta, ci permette di interrogarci sulla differenza fra una colonia e un individuo e sul ruolo della cooperazione nell'evoluzione degli individui biologici. Si tratta, dunque, di criteri che non sono discriminanti in casi ambigui o difficili: secondo questi criteri, tutto può essere individuo biologico, in maniera maggiore o minore a seconda di quali e quanti criteri rispetti. Ci si può dunque chiedere se questo giustifichi un pluralismo sull'individuo biologico.

⁶⁴ ad esempio T. Pradeu (2009).

⁶⁵ C. Dunn (2008).

⁶⁶ T. Pradeu (2008).

Alcuni casi problematici

Se si volesse, dunque, giungere ad una definizione univoca di individualità biologica, bisognerà stabilire quali tra i numerosi criteri siano i più adeguati a definirlo. Poiché un individuo può essere tale in senso evolutivo, metabolico, immunologico e così via, si tratterebbe di stabilire quale di queste definizioni di individuo si possono applicare. In particolare, quello che serve è elaborare una teoria dell'individualità che tenga conto anche dei casi più problematici.

Un caso molto studiato è quello dei biofilm⁶⁷. I biofilm sono comunità di microorganismi: essi crescono attaccati ad una superficie ed avvolti in una sostanza extracellulare polimerica, la quale è prodotta dagli stessi microorganismi. Tale sostanza serve non solo a tenere insieme i microorganismi, ma anche come apparato digestivo: essa contiene infatti degli enzimi digestivi, tramite i quali il biofilm può digerire le sostanze che raccoglie dal mondo esterno. I biofilm consentono la sopravvivenza dei batteri in un ambiente ostile. La formazione di un biofilm inizia con l'ancoraggio di microorganismi liberamente fluttuanti a una superficie. Se i batteri colonizzatori non sono immediatamente separati dalla superficie, possono ancorarsi più stabilmente utilizzando molecole di adesione cellulare, come i *pili*. I primi colonizzatori facilitano l'arrivo di altre cellule mettendo a disposizione diversi siti di adesione cellulare e iniziano a costruire la matrice che permette l'integrità del biofilm. Alcune specie non sono in grado di attaccarsi autonomamente a una superficie, ma spesso riescono ad ancorarsi alla matrice o ai colonizzatori precedenti. Una volta che la colonizzazione ha avuto inizio, il biofilm cresce tramite divisioni cellulari e integrazione di batteri esterni, anche di altre specie. Un esempio di biofilm è lo *Streptococcus gordonii*, che cresce attaccato alla superficie dei denti: esso cresce per replicazione e aggregazione. Quando raggiunge la maturazione, esso disperde nell'ambiente delle spore, tramite le quali si riproduce. Nella vita di un biofilm si verificano numerose interazioni, sia al suo interno che con l'esterno. Sono comunità spazialmente eterogenee, i cui membri hanno fra loro una relazione mutualistica.

Inoltre, nei biofilm si verifica un'interazione di tipo particolare, ossia il trasferimento genico orizzontale: è un processo nel quale un organismo trasferisce

⁶⁷ M. Ereshefky, M. Pedroso (2013, 2015).

materiale genetico ad un'altra cellula non discendente⁶⁸. Il trasferimento genico orizzontale è un processo attraverso il quale il materiale genetico passa da una specie all'altra in assenza di riproduzione: in altre parole, un organismo passa il suo materiale genetico ad un altro organismo che non è un suo discendente⁶⁹. Questo può avvenire nei batteri, tramite la trasduzione: si tratta di una trasmissione di DNA da un batterio ad un altro tramite un fago. Nel caso dei biofilm, i plasmidi incrementano il loro successo attraverso relazioni di scambio tra i batteri: in effetti, il biofilm stesso è il prodotto della relazione tra batteri. Un esempio di trasferimento genico orizzontale è il passaggio del batterio *Escherichia coli* da un organismo all'altro che avviene attraverso la mediazione di un virus, che permette la replicazione del batterio nel nuovo ambiente. Il trasferimento genico orizzontale è un fenomeno estremamente diffuso, che mette in questione l'ipotesi dell'identità genetica come criterio di individualità: il confine genetico, infatti, non è fisso una volta per tutti⁷⁰. Inoltre, questo mette in questione la possibilità di costruire alberi filogenetici semplici, basati su una interpretazione forte della barriera di Weismann. Tuttavia, il trasferimento genico orizzontale è una dinamica che, secondo molti, è assolutamente cruciale in evoluzione, sia nei procarioti che negli eucarioti⁷¹: non si può dunque non tenerne conto nell'elaborare una teoria dell'individualità biologica. In effetti, l'analisi delle sequenze di DNA suggerisce che il trasferimento di geni orizzontale sia anche accaduto tra gli eucarioti, dal suo cloroplasto e dal genoma mitocondriale fino genoma nucleare. Questo porterebbe alla conclusione che riproduzione e scambio genetico non sempre si verificano insieme: quello del biofilm è un caso in cui essi per l'appunto sono separati. In effetti, i microorganismi che compongono un biofilm non fanno parte di un'unica linea genetica: ciascuno di essi ha una propria discendenza. I biofilm presentano una suddivisione dei compiti, relazioni mutualistiche fra i vari microorganismi e una netta separazione dall'esterno: tutti elementi, questi, che potrebbero essere dei criteri di individualità. Un biofilm potrebbe dunque essere considerato un individuo in quanto entità spaziotemporalmente ristretta, su cui l'ambiente agisce come un tutto unitario.

⁶⁸ J.S. Madsen, M. Burmølle, L.H. Hansen, S.J. Sørensen (2012)

⁶⁹ Ad esempio R. Jain, M.C. Rivera, J.A. Lake (1999) "It is becoming increasingly apparent that many genes within eukaryotes and prokaryotes have been acquired by horizontal transfer."

⁷⁰ F. Bouchard (2010).

⁷¹ Ad esempio M. Ereshefsky, M. Pedroso (2013), che utilizzano l'esempio dei biofilm per sostenere che i criteri stabiliti da Godfrey-Smith (2009) per l'individualità biologica sono troppo restrittivi.

Un altro esempio nel quale definire l'individuo biologico si rivela problematico è quello dell'associazione mutualistica tra l'*Acacia cornigera* e la formica *Pseudomyrmex ferrugineus*⁷². L'acacia ospita delle colonie di formiche all'interno di piccole strutture cave presenti nelle sue foglie: la formica è obbligata a vivere sull'acacia in quanto essa è priva di invertasi, l'enzima in grado di scomporre il saccarosio. L'acacia le fornisce dunque il saccarosio già scomposto in glucosio e fruttosio; in cambio, la formica protegge la pianta dagli attacchi degli insetti fitofagi ed impedisce l'attecchimento delle piante epifite. La formica regina trova un sito dell'acacia che non è occupato e vi depone le uova: inizia poi a nutrirsi e a nutrire le larve con il nettare trovato sull'acacia. Questo nettare ha l'effetto di inibire la produzione di invertasi nella formica: la formica diviene dunque sempre più dipendente dall'acacia. Una volta sviluppatasi la colonia, le formiche operaie "pattugliano" la pianta, attaccando eventuali insetti o piante parassite che provino ad installarsi. Si tratta dunque di una simbiosi obbligata: formica e pianta hanno bisogno l'una dell'altra per la propria sopravvivenza.

Anche in questo caso, manca il criterio della discendenza unitaria: ciascuna delle due entità facenti parte della simbiosi si riproduce per conto proprio. Manca, inoltre, l'integrazione d'insieme: acacia e formiche collaborano, ma non si può dire che via sia una ripartizione dei compiti e una specializzazione tali da portare ad un'integrazione. Tuttavia, i due esseri viventi non sopravvivono l'uno senza l'altro, il che farebbe propendere per considerare l'intera simbiosi come un individuo.

È necessario, pertanto, stabilire una definizione di individualità che includa anche questi casi più problematici, molto presenti nella letteratura sull'individualità biologica. Altrimenti, scegliere quale è il vero individuo biologico potrebbe divenire una questione pragmatica. Prendiamo, ad esempio, l'*Armillaria ostoyae*: si tratta di un fungo basidiomicete della famiglia delle *Physalacriaceae*. I suoi miceli possono estendersi su grandi superfici, al punto che esso è considerato il più grande essere vivente del mondo⁷³. In Oregon, in effetti, è stato trovato un esemplare di questa specie le cui radici si estendono per circa 970 ettari. Funghi raccolti a chilometri di distanza, dunque, potrebbero essere parte di uno stesso individuo, in quando condividono le stesse radici: benché questo appaia controintuitivo, uno studio della

⁷² D. H. Jenzen (1966), P. Godfrey-Smith (2011).

⁷³ <http://www.scientificamerican.com/article.cfm?id=strange-but-true-largest-organism-is-fungus>.

biologia ce lo conferma. Questo potrà avere delle conseguenze per alcuni studi della biologia, quali ad esempio quelli dell'ecologia. In particolare, può spiegare per quale motivo molte conifere delle regioni del Nord America vanno incontro ad un lento e progressivo deperimento, che conduce alla morte. In effetti, le radici di *Armillaria* penetrano in quelle dell'albero, causandone un progressivo indebolimento. Per un ecologo, dunque, potrebbe essere importante considerare l'intero fungo come una sola pianta, al fine di spiegare tale fenomeno. Per un uomo comune alla ricerca di funghi, invece, ogni singola infiorescenza di tale organismo sarà considerato un fungo, ossia un individuo. Egli non si preoccuperà di sapere se i funghi che ha raccolto sono tutti geneticamente identici perché condividono le stesse radici, e se sono pertanto parti di un unico individuo: se gli si chiedesse quanti funghi ha raccolto, conterebbe ciascuna di queste parti come un singolo individuo. Siamo dunque di fronte a due modi di identificare: un'identificazione scientifica, che è quella dell'ecologo, e un'identificazione percettiva, che è quella dell'uomo di senso comune. Ognuna di queste due definizioni è funzionale a uno scopo: per un ecologo è utile sapere che un fungo individuale è composto da tutte quelle parti che condividono le stesse radici, perché così facendo comprende il motivo della malattia delle conifere. L'uomo di senso comune ha invece bisogno di portare i funghi a casa per cena, ed è perfettamente utile al suo scopo considerare ogni parte come un individuo differente⁷⁴. Al di là di quella che può sembrare una semplificazione eccessiva, questi esempi vogliono mostrare il filo conduttore di questa tesi: chiedersi, cioè, se e in che modo la pratica della biologia è autorizzata a definire l'individuo biologico. Inoltre ci si vuole chiedere se in effetti solo la teoria dell'evoluzione per selezione naturale è legittimata a dirci qual è l'individuo biologico. In alcuni casi, infatti, sembra che l'appello alla teoria dell'evoluzione per selezione naturale non sia sufficiente a stabilire cosa conta come individuo. È legittimo usare diversi metodi per stabilire cos'è un individuo, sapendo che a metodi diversi potrebbe corrispondere un individuo diverso (come nell'esempio appena menzionato)? Questo porta a chiedersi se la scelta del criterio o della teoria in base alla quale individuare dipenda dall'obiettivo di colui che si interroga sull'individuo biologico. Se, dunque, è

⁷⁴ J. Dupré (2010), p. 22: "To the average mushroom collector a single mushroom is an organism, and it would be strange indeed to claim that two mushrooms collected miles apart were parts of the same organism. There is nothing wrong with the idea that for important theoretical purposes this counterintuitive conception may be the right one; there is also nothing wrong with the more familiar concept of a mushroom."

possibile talvolta prediligere un'individuazione basata sulla teoria dell'evoluzione per selezione naturale e altre volte un'individuazione basata sulla fisiologia, piuttosto che sulla genetica.

Un'individualità debole

Fin qui abbiamo accennato ad alcuni aspetti che rendono problematica una definizione unitaria di individuo biologico, animando il dibattito sull'individuo in biologia. Un modo per risolvere le difficoltà legate alla varietà di criteri possibili per definire un individuo biologico è quello di affermare che non tutte le entità presentano lo stesso tipo di individualità: le entità biologiche che non hanno un'individualità forte hanno almeno un'*individualità debole*⁷⁵. Potremmo, ad esempio, sostenere che l'individualità evolutiva rappresenta un concetto forte di individualità. Tuttavia, accanto ad essa esiste anche un concetto di individualità debole⁷⁶ di individuo biologico: si tratta di uno schema universale, composto da una serie di caratteri, che gli individui possono soddisfare in misura maggiore o minore. Per affermare ciò, si può sostenere che l'individualità è uno schema teoretico che ci permette di distinguere, in linee generali, gli "individui" dai "non individui": all'interno di questo schema, poi, alcune entità saranno più individui di altri.

È il caso, ad esempio, delle entità dell'ecologia, quali gli ecosistemi. L'ecosistema è spesso paragonato ad un organismo: esso è organizzato, interagisce con l'esterno mantenendo allo stesso tempo un suo equilibrio interno, presenta una circolazione interna di materia ed energia, eccetera. In sintesi, non è inusuale che si applichino agli ecosistemi dei termini che si applicano anche agli organismi: è utile quindi comprendere se si tratta di una mera metafora o se effettivamente ecosistemi e organismi condividono un certo grado di individualità. Un ecosistema è una porzione di biosfera in cui abitano degli organismi animali e vegetali: essi interagiscono tra loro e con l'ambiente che li circonda. All'interno di un ecosistema, quindi, avvengono molteplici interazioni tra entità diverse e specie diverse: si può dire che in un ecosistema tutto interagisce con tutto. Se accettassimo l'identificazione

⁷⁵ P. Huneman (2014). L'autore la definisce un'individualità debole; tuttavia, essa può essere presa come un modello di individualità vera e propria, in quanto è un concetto relazionale in grado di rendere conto della molteplicità di individui in cui ci si imbatte nella pratica della biologia.

⁷⁶ P. Huneman (2014).

dell'individuo con l'unità di selezione, un ecosistema potrebbe essere un individuo solo se fosse un'unità di selezione. È difficile, tuttavia, applicare questo concetto all'ecosistema, in quanto esso include anche entità non viventi, le quali non vanno incontro ad un'evoluzione per selezione naturale. Per quanto riguarda il concetto di selezione di comunità, invece, esso è alquanto controverso, giacché una comunità è composta da specie e non tutti sono d'accordo sull'individualità della specie. Inoltre, una certa arbitrarietà nello stabilire cosa conta come ecosistema rende ancora più difficile definire quest'ultimo come unità di selezione. Per questo, si rende necessario trovare dei criteri di individualità che prescindano dall'essere o meno definibile come unità di selezione.

Per definire l'ecosistema come un individuo, dunque, lo si può identificare un ecosistema con un insieme di interazioni, il che permette di definirlo come un "sistema quasi indipendente". Un sistema si definisce "quasi indipendente" quando le interazioni che avvengono tra le entità al suo interno sono più forti di quelle che si verificano con le entità all'esterno⁷⁷. Ad esempio, ciò avviene tra i membri di una specie, che si riproducono solo tra di loro: ciò non è sempre vero, e tuttavia la relazione di "riproduzione" è più frequente all'interno che all'esterno del gruppo specie. Per rendere questa definizione meno vaga, è necessario formalizzare il concetto di "interazioni forti". È in presenza di interazioni forti che si può parlare di una gerarchia: altrimenti, pure le molecole di un diamante o quelle di un gas potrebbero essere considerate delle gerarchie organizzate analoghe a quelle della biologia⁷⁸. Invece la differenza tra i sistemi biologici e quelli fisici è data proprio dalla forza delle loro interazioni. In particolare, la caratteristica delle gerarchie biologiche è quella di esercitare una forma di controllo sui sottoinsiemi. In tal senso, possiamo dire che un diamante non presenta un controllo sulla struttura molecolare; mentre i sistemi viventi esercitano un controllo sulla struttura sottostante, ad esempio attraverso il meccanismo dell'omeostasi. Ciò che rende i sistemi viventi un'organizzazione gerarchica è proprio l'estensione di questa forma di controllo⁷⁹. Definire l'individuo mediante le relazioni tra i suoi componenti, dunque, porta alla luce l'importanza della costituzione gerarchica nei sistemi biologici.

⁷⁷ P. Huneman (2014), p. 366: "Given a system—e.g., a computer, a brain, etc.—a quasi-independent subsystem is a subsystem within which interactions between elements in this subsystem are stronger than interactions between external elements."

⁷⁸ H.A. Simon (1962), p. 469.

⁷⁹ H.A. Simon (1962), p. 469: l'autore parla di "span of control". Cfr. *infra* p. 217.

Consideriamo un insieme di entità X: per ogni possibile sottoinsieme I, consideriamo le relazioni interne in I e le relazioni tra I e gli altri sottoinsiemi di X complementari a I. Per quanto riguarda una definizione formale di interazione, possiamo dire che A interagisce con B quando, al variare delle caratteristiche di B, si osservano delle variazioni anche in A⁸⁰. È necessario poi definire quali interazioni si intendono più forti: ad esempio, quelle in cui c'è reciprocità, o quelle dirette o quelle più frequenti. Con questi dati, si può quindi stabilire quali interazioni contano per deboli e quali per forti. Possiamo dire che i sistemi semplici evolvono in sistemi complessi quando le interazioni tra gli elementi che lo compongono si fanno più stabili⁸¹.

Una simile formalizzazione consente di definire l'individuo non solo in senso sincronico ma anche diacronico: in effetti, le interazioni possono evolvere nel tempo, o implicano comunque una dimensione temporale. In tal modo avremo un concetto formale di individualità: in altre parole, avremo un concetto molto generale e applicabile ad una grande varietà di entità. Relazioni quali la predazione o la competizione si svolgono nel corso del tempo: pertanto, il concetto formale di individualità consente di esprimere il fatto che l'individualità non è solo una caratteristica che si rileva in un istante dato, ma che si mantiene nel corso del tempo. Si tratta di una definizione formale e universale di individualità, la quale è definita come un insieme di relazioni. Si tratta però di un concetto vuoto in assenza di una teoria, la quale è necessaria per poter poi applicare effettivamente un simile concetto. Per definire le interazioni, infatti, è necessario ricorrere ad una teoria. L'individualità è, infatti, uno schema teoretico, e diviene un concetto materiale solo quando le sue variabili vengono istanziate, ricorrendo ad una particolare teoria. Si passa così da un

⁸⁰ L'autore lo esprime con una formula matematica: P. Huneman (2014), p. 367: "The static concept is the following, formalizing the idea that for each possible subset I of a set of entities X we compare the internal interactions in I and the interactions between elements of I and of its complementary subset in X:

(1) Let's consider a set X;

I is a subset, belonging to the set of subsets of X (written P(X))

I' is the complementary subset of I; i belongs to I

$C_{i,j}$ is the presence of a link between I and j (note that $C_{i,j}$ in $\{0,1\}$ and that $C_{i,j} = C_{j,i}$)

Let's write : $n_i = \sum_j C_{i,j} / \text{card } I$

(this is the proportion of interactions between i and j, for j varying in I) and $n'_i = \sum_k C_{i,k} / \text{card } I'$ (this is the proportion of interactions between i and k, for k varying in I').

Then amongst the possible subsets I the individuals are the Is such that

Individuals = $\{I \text{ in } P(X) / \text{for all } i, n_i \gg n'_i\}$.

⁸¹ H.A. Simon (1962), p. 473: "We have shown thus far that complex will evolve from simple systems much more if there are stable intermediate forms than are not."

concetto formale ad un concetto materiale di individualità: in quest'ultimo, le interazioni sono definite in base ad una precisa teoria scientifica, quale può essere quella dell'evoluzione per selezione naturale. Allo stesso modo, usando l'ecologia si possono definire quali sono le interazioni più rilevanti in un ecosistema: predazione, mutualismo, competizione, eccetera. Il fatto di partire da una definizione meramente formale dell'individualità ci permetterà però anche di ammettere altre nozioni di individuo oltre a quella dell'individuo evolutivo.

Partire da una definizione formale dell'individuo permetterebbe di inquadrare nello stesso schema teorico tutte le possibili definizioni di individuo biologico, ammettendo così una pluralità di entità sotto questa etichetta di "individuo biologico". Il concetto formale di individualità si applica, dunque, alle varie entità della biologia a seconda della teoria di riferimento scelta. Vediamo in che modo è possibile difendere questa definizione di individuo. In tal modo, il concetto di individualità si applica pressoché a tutte le entità: esso include anche quelle entità di cui è difficile stabilire l'individualità sulla base della teoria dell'evoluzione per selezione naturale, come *Physalia Physalis* o addirittura un ecosistema. Nel caso di *Physalia Physalis*, ad esempio, sarebbero le interazioni presenti tra zooidi a caratterizzarlo come individuo, poiché tale ripartizione dei compiti e la conseguente specializzazione funzionale degli zooidi che la compongono, consentono a *Physalia Physalis* di sopravvivere. La definizione relazionale dell'individualità sembra dunque la più idonea a dare conto di simili casi controintuitivi. La relazione sarebbe quindi il rapporto di mutua dipendenza tra le parti e il tutto. *Physalia Physalis* dipende dall'attività dei suoi zooidi, la cui integrazione è a sua volta garantita dalla sopravvivenza dell'intero organismo.

L'individualità formale è dunque una condizione necessaria all'individualità, sulla quale poi si possono innestare altri schemi teoretici: la selezione naturale, ad esempio, non può che agire su un'entità che possiede già un'individualità debole. Essendo un concetto molto astratto, quest'ultimo è dunque il nucleo teorico di base di ogni entità biologica. Questo sembra contribuire ad una visione pluralista della questione dell'individualità biologica, secondo la quale non esiste un unico concetto che definisca l'individualità biologica; esiste, invece, uno schema teoretico astratto, che può essere applicato ad una grande varietà di entità a seconda della teoria di riferimento. In generale, possiamo dire che questo modello di individualità valorizza

i rapporti tra i livelli, facendo dipendere l'identità dell'individuo dall'interazione fra le parti costituenti e viceversa le parti hanno la loro peculiare identità proprio in quanto parti di un sistema il modello relazionale aiuta dunque a dare conto del rapporto tra le parti e il tutto in un sistema biologico.

Utilizzare un simile modello di individualità permette, innanzitutto, di sottolineare l'importanza delle relazioni tra le parti nel definire un individuo. Stabilire le relazioni tra le parti di un individuo è importante in quanto consente di definire la strutturazione in livelli della realtà e di interrogarsi su quale sia il livello più fondamentale. Vedremo in seguito che allorché si dice che il tutto non è la somma delle parti non si intende solamente dal punto di vista metafisico: anche dal punto di vista pratico, infatti, è impossibile stabilire le leggi che regolano le interazioni a livello superiore basandosi unicamente su quelle a livello inferiore⁸².

L'idea secondo la quale siano le teorie a fornirci un'ontologia della scienza risale a Quine⁸³: è a lui che va fatta risalire l'ipotesi che l'ontologia scientifica sia "teoria-dipendente". In quest'ottica, è impossibile parlare della realtà senza fare riferimento ad una teoria: pertanto, sono solo le teorie scientifiche a dirci quali individui popolano il nostro mondo. Utilizzare le teorie come quadro di riferimento consente di individuare correttamente l'individuo, correggendo l'arbitrarietà di un'individuazione percettiva.

Questa necessità di appoggiarsi ad una teoria è ancor più vera in biologia, dove la mera percezione potrebbe portare a commettere errori nella definizione di cosa conta come individuo biologico: per via della nostra collocazione spaziotemporalmente situata, tenderemo a considerare gli organismi di una certa taglia i veri individui biologici⁸⁴. Ad esempio, siamo soliti non considerare come individui biologici i batteri che popolano l'intestino di un essere umano; tuttavia, una simile concezione potrebbe derivare da un mero limite percettivo. Al contrario, utilizzare un

⁸²H.A. Simon (1962), p.468: "In such systems, the whole is more than the sum of the parts, not in an ultimate, metaphysical sense, but in the important pragmatic sense that, given the properties of the parts and the laws of their inter- action, it is not a trivial matter to infer the properties of the whole". Cfr. *infra* p. 222 e segg il dibattito sul riduzionismo.

⁸³ W. V. O. Quine (1964), p.13: "The issue is clearer now than of old, because we now have a more explicit standard whereby to decide what ontology a given theory or form of discourse is committed to: a theory is committed to those and only those entities to which the bound variables of the theory must be capable of referring in order that the affirmations made in the theory be true."

⁸⁴ D. Hull (1978).

modello di individualità astratto, che necessita poi di una teoria scientifica per essere applicabile permette di superare proprio tali limiti, e di utilizzare un criterio oggettivo.

Poiché la tesi dell'individualità debole implica, appunto, di stabilire se vi sia una teoria scientifica più legittimata di altre a fornire una definizione di individuo biologico. Dato il ruolo di primo piano che la teoria dell'evoluzione per selezione naturale occupa in biologia, è necessario indagarne il fondamento e il legame con questa definizione di individuo. La panoramica che segue è dunque dedicata a comprendere quale contributo apporti la TESN alla definizione dell'individuo biologico e del modo in cui i vari individui biologici sono organizzati.

2. La teoria dell'evoluzione per selezione naturale

Ripercorreremo quindi le tappe della teoria dell'evoluzione per selezione naturale, da Lamarck, a Darwin fino alla teoria gerarchica. Vedremo quindi come si è passato da un ultrariduzionismo – che considerava le mutazioni genetiche come la causa della variabilità che è alla base dell'evoluzione – alla considerazione dell'importanza dell'interazione dei livelli fra loro. In effetti, inizialmente l'azione della selezione naturale era spiegata in un quadro lineare, in cui la selezione genica portava all'evoluzione dei migliori organismi. In seguito, la constatazione che la selezione agisce su più livelli ha portato alla nascita della teoria gerarchica, che intende considerare proprio l'apporto dei vari livelli al mantenimento della diversità della vita⁸⁵. La struttura gerarchica delle entità biologiche ha implicato negli anni una revisione profonda della teoria dell'evoluzione: la peculiarità del vivente, cioè quella di essere organizzato in maniera gerarchica, si è imposta a modificare la struttura stessa della teoria dell'evoluzione, che ne deve necessariamente tenere conto.

All'interno della teoria gerarchica, poi, si è sviluppata la teoria delle transizioni evolutive, come uno dei modi di dar conto dell'organizzazione gerarchica delle entità biologiche. Un inquadramento storico è dunque necessario al fine di comprendere la posta in gioco filosofica per una definizione dell'individualità biologica. Lo scopo della trattazione che segue, che non vuole essere innovativa né esaustiva, è quello di

⁸⁵ S. Caianiello (2016).

mostrare in che modo il concetto di gerarchia sia emerso dalla teoria dell'evoluzione per selezione naturale.

Lamarck

La prima teorizzazione dell'evoluzione delle specie si deve a Lamarck. Egli è stato il primo a sostituire l'idea di un fissismo delle specie con l'idea della loro evoluzione, proponendo una vera e propria teoria sistematica dell'evoluzione⁸⁶. La teoria di Lamarck è caratterizzata da due idee fondamentali: quella che gli organismi variano per adattarsi all'ambiente e quella che la tassonomia si debba basare sulla complessità crescente degli organismi. La prima idea è quella dell'adattamento e lega gli attributi fondamentali degli organismi alla storia dell'ambiente. Lamarck nega infatti che in natura si possa verificare l'estinzione di una specie. Le specie, tuttavia, mutano, e questo viene spiegato da Lamarck in base ad una prospettiva – apparentemente controintuitiva – che sarà in seguito adottata anche da Darwin: l'idea, cioè, che la forma sia conseguenza della funzione. Se un arto o un organo, cioè, è conformato in una determinata maniera, è perché si è adattato all'ambiente: nuove abitudini e nuovi modi di utilizzare un organo, infatti, portano alla variazione della sua funzione⁸⁷. L'uso o il mancato uso, insomma, sono determinanti nell'evoluzione di un tratto. L'ambiente, cioè, non agisce direttamente sulla forma: i suoi cambiamenti inducono una necessità di cambiamento della funzione, che porta per l'appunto ad una variazione nella forma. In Lamarck, quindi, è l'ambiente che cambia per primo, e questo ci obbliga a pensare all'evoluzione delle specie: il cambiamento graduale e permanente dell'ambiente circostante porta ad un cambiamento altrettanto graduale e permanente delle specie. Questa concezione è basata su un'intuizione molto moderna: quella cioè che le specie non siano delle classi immutabili ma degli individui, e come tali soggette a mutamenti. “Ho per molto tempo ritenuto che in natura esistessero delle specie costanti, e che queste fossero costituite dagli individui che appartengono a ciascuna di esse. Mi sono ora

⁸⁶ S.J. Gould (2002): secondo questo autore, il Lamarckismo rappresenta un Sistema coerente e innovativo per la sua epoca, senza il quale non si può immaginare l'importanza dell'evoluzionismo oggi.

⁸⁷ Lamarck (1809); S.J. Gould (2002).

convinto di esser stato in errore, e che in natura in realtà esistono soltanto individui.”

88.

Per Lamarck, inoltre, le variazioni che vengono acquisite da un organismo nel corso della sua vita sono ereditarie: la possibilità di trasmetterle alla prole è necessaria perché venga garantita l'evoluzione della specie. L'ereditarietà dei caratteri acquisiti è l'aspetto più noto della teoria di Lamarck, nonché ciò che opporrà lungamente i lamarckisti e i darwinisti. Nonostante l'opposizione su questo punto, per risolvere la quale bisognerà attendere la Sintesi Moderna, la teoria di Lamarck contiene due idee che saranno fondamentali nella teoria di Darwin: l'idea che il cambiamento di abitudini nel vivente porta ad un cambiamento morfologico e l'idea che il cambiamento che si verifica nell'ambiente è graduale e uniforme.

La seconda idea di Lamarck è che gli organismi possono essere classificati in ordine di perfezione crescente. Oltre al processo di variazione indotto dall'ambiente, cioè, esiste un altro processo in natura che è quello dell'aumento della complessità. In natura si formano continuamente nuove specie, mentre quelle esistenti aumentano gradualmente di complessità. Tutta la natura è dunque animata da questo movimento di complessità crescente: “[Il existe] une diversité de circonstances qui est partout en rapport avec celle des formes et des parties des animaux, indépendamment de la diversité particulière qui résulte nécessairement du progrès de la composition de l'organisation dans chaque animal”⁸⁹.

Questi due processi vengono concepiti da Lamarck per spiegare due tendenze apparentemente contraddittorie che si verificano in natura, ossia la tendenza ad un accrescimento della complessità e l'estrema varietà di forme viventi che esistono. Infatti, se la tendenza al progresso fosse lineare, dovrebbero esistere unicamente specie concatenante fra loro, di sempre maggiore complessità, se non intervenisse una forza a “deviarli”: si tratta appunto delle forze ambientali, che costringono l'organismo a cambiare⁹⁰. Secondo Gould, questi due caratteri ci portano a considerare la teoria lamarckiana come la prima teoria gerarchica⁹¹. La nozione di gerarchia regge, infatti, il sistema lamarckiano: vi è un processo primordiale che realizza il suo inesorabile processo di aumento della complessità a livello superiore,

⁸⁸ Lamarck (1802), in P. Duris, G. Gohau (1997), p. 53.

⁸⁹ Lamarck (1815), p. 184.

⁹⁰ S.J. Gould (2002).

⁹¹ S.J. Gould (2002), p. 181.

mentre a livello inferiore si verifica un processo secondario di perturbazioni ad opera dell'ambiente. Il processo di progresso che opera a scala superiore è responsabile dell'organizzazione del mondo della biologia in taxa; mentre il processo di variazione che opera a livello inferiore, favorendo la diversificazione fra gli organismi, è responsabile dell'organizzazione dei taxa in specie e generi differenti. La teoria di Lamarck intende quindi dare conto della tassonomia e, più in generale, della struttura gerarchica della biologia. Vedremo, tuttavia, che la concezione dell'aumento di complessità come conseguenza dell'evoluzione è controversa.

Darwin e la trasmissione dei caratteri acquisiti

Come è ben noto, la teoria di Lamarck ha fornito a Darwin il quadro entro cui elaborare la sua teoria: pur rifiutando quello che riteneva essere un finalismo nella teoria di Lamarck, egli accetta l'idea che le specie non siano fisse ma mutino⁹².

La teoria dell'evoluzione per selezione naturale (TESN) fu formulata da Darwin nell'opera "*Sull'origine delle specie per mezzo della selezione naturale*"⁹³. L'eloquente sottotitolo di tale opera è "*La preservazione delle razze favorite nella lotta per la vita*": in tale opera, Darwin espone l'ipotesi di una vera e propria "battaglia per l'esistenza", di una spietata lotta per la vita che avviene in natura alla quale sopravvivono solamente gli organismi che risultano meglio adattati all'ambiente circostante. La natura stessa fornisce i mezzi per vincere questa battaglia, attraverso delle variazioni casuali: tra queste variazioni, ve ne sono alcune che aumentano le possibilità di sopravvivenza. Perciò, esse vengono selezionate e trasmesse alla progenie, permettendo alla specie di evolvere. In altre parole, una variazione che consenta un seppur minimo vantaggio viene conservata e trasmessa, mentre una anche minimamente nociva viene immediatamente eliminata. Il termine "selezione" fu utilizzato da Darwin per fare un paragone tra quanto avviene in natura e quanto avviene negli allevamenti: gli allevatori di bestiame, infatti, selezionano i propri capi di bestiame, sopprimendoli e consentendo solo a quelli che possiedono le caratteristiche ritenute più utili di sopravvivere e riprodursi. Così, in contrapposizione a questa "selezione artificiale", Darwin chiamò la sua ipotesi

⁹² P. Duris, G. Gohau (1997), p. 87 e segg.

⁹³ Darwin, C. (1860), p. 147: "La conservazione delle differenze e variazioni individuali favorevoli e la distruzione di quelle nocive sono state da me chiamate "selezione naturale" o "sopravvivenza del più adatto"".

“selezione naturale”. In tal modo, egli intendeva mostrare come in natura vi sia una selezione dei migliori, intesi come i meglio adattati: in realtà, stando alla descrizione che egli dà del fenomeno, sarebbe più corretto dire che quella che si verifica è un’eliminazione dei meno adattati.

L’idea che in natura esistesse una simile forza selettiva venne a Darwin dallo studio della teoria malthusiana, secondo la quale la crescita demografica è geometrica, mentre l’aumento delle risorse è aritmetico e pertanto questo determinerà, nel lungo periodo, una scarsità di risorse disponibili. La teoria di Darwin rappresenta una soluzione al dilemma di come sia possibile la sopravvivenza delle specie: in effetti, di fronte alla scarsità di risorse disponibili, la natura stessa opera una selezione, consentendo solo alle meglio adattate di sopravvivere.

Quello che interessa ai fini della nostra indagine sui livelli di individualità è constatare che nella sua teoria Darwin sceglie di concentrarsi unicamente sul livello degli organismi come quello a cui prioritariamente agisce la selezione, privilegiando un sistema esplicativo nel quale vi era la possibilità di ricondurre la microevoluzione alla macroevoluzione⁹⁴. La nozione di gerarchia non è dunque contemplata nella teoria dell’evoluzione per selezione naturale così come è stata formulata da Darwin: piuttosto, essa si configura come un’ipotesi riduzionista, proprio nel senso che tende a privilegiare un solo livello di spiegazione. L’evoluzione della specie può essere spiegata tramite l’accumularsi di variazioni a livello dei singoli organismi.

Il problema con cui Darwin è costretto a confrontarsi è quello di come dare conto della trasmissione delle variazioni, senza ricorrere al preformazionismo o all’ontogenesi. Il problema della trasmissione dei caratteri acquisiti si accentuò con la scoperta della barriera di Weismann. Allorché August Weismann, alla fine del XIX secolo, scoprì la differenza tra le cellule somatiche e quelle germinali, si interrogò sulla possibilità che le mutazioni vengano trasmesse, cosa che se dimostrata confermerebbe l’ipotesi di Lamarck. In tal caso, bisognerebbe ipotizzare che qualunque cicatrice o mutilazione sopraggiunta nel corso della vita di un organismo pluricellulare verrebbe trasmessa. Tuttavia, si può comprovare attraverso metodi sperimentali che ciò è impossibile in quanto le cellule della linea germinale, quelle cioè che contribuiscono alla riproduzione, e quelle della linea somatica le

⁹⁴ S.J. Gould (2002).

trasmettono unicamente alla linea somatica⁹⁵. Di conseguenza, Weismann stabilì che le mutazioni, accidentali o indotte dall'ambiente, sono ereditabili solo se influiscono in modo diretto sulla linea germinale. Questo portò a rifiutare l'ipotesi lamarckiana dell'ereditarietà dei caratteri acquisiti. L'importanza di Weismann è cruciale nella storia del darwinismo, in quanto egli formulò per primo una vera e propria teoria gerarchica della selezione, preoccupandosi di chiarirne la differenza con il darwinismo⁹⁶. Distinguendo in affetti la linea germinale e quella somatica, egli riconosceva che la selezione poteva agire a più livelli: in particolare, a livello dell'organismo, con la linea somatica, e a quello del gene, con la linea germinale. La sua teoria, dunque, rappresenta il primo passo per superare la concezione della selezione naturale come forza che opera solo sugli organismi. A partire da August Weismann, la teoria dell'evoluzione per selezione naturale ha preso coscienza che essa doveva misurarsi con la nozione di gerarchia, se voleva essere capace di spiegare tutto⁹⁷.

Come sappiamo, negli stessi anni in cui venivano alla luce i primi lavori di Darwin, Mendel realizzava i suoi studi sulla trasmissione dei caratteri, che furono pubblicati in un articolo del 1866: in esso, Mendel rendeva conto di come i tratti possono essere trasmessi da una generazione all'altra, utilizzando la statistica applicata alla biologia per prevedere l'insorgere di un carattere⁹⁸. Le sue scoperte, considerate oggi all'origine della nascita della genetica, rimasero a lungo dimenticate; furono riprese poi agli inizi del XX secolo da Hugo de Vries, che ne riconobbe l'importanza. La genetica propriamente detta nasce quindi agli inizi del XX secolo, quando gli studi al microscopio permisero di iniziare a comprendere le ipotesi di Mendel. L'unificazione della genetica con la TESSN avverrà negli anni '50 con la Sintesi Moderna, che è necessario esplorare per poter definire la struttura gerarchica dell'evoluzione.

La Sintesi Moderna

⁹⁵ Weismann (1889).

⁹⁶ S.J. Gould (2002).

⁹⁷ S.J. Gould (2002).

⁹⁸ G. Mendel (1866), p. 8: "If two plants which differ constantly in one or several characters be crossed, numerous experiments have demonstrated that the common characters are transmitted unchanged to the hybrids and their progeny [...]". Cit. in P. Duris, G. Gohau (1997).

Come è ben noto, quando ci si riferisce alla teoria dell'evoluzione per selezione naturale oggi, si fa riferimento appunto al quadro concettuale della Sintesi Moderna. Più che una vera e propria teoria, essa indica tutta una serie di “aggiustamenti” che furono apportati alla teoria di Darwin nel corso del XX secolo: il nome e l'aspetto sistematico si devono all'opera di Huxley “*Evolution: The Modern Synthesis*”⁹⁹. Il nucleo principale della Sintesi Moderna è l'idea che la mutazione e la ricombinazione genetica sono alla base delle mutazioni¹⁰⁰. Carattere saliente di tale teoria è il suo gradualismo sull'evoluzione delle specie: la selezione naturale, nonché altri processi operanti su un gran numero di tratti ereditabili e in grandi popolazioni, possono cumulativamente risultare nell'evoluzione, che si può ricostruire dai caratteri condivisi dagli organismi in natura. Questa convinzione di fondo fu anche un assunto unificante tra le varie branche della biologia, che si andò operando fra gli anni '20 e '50.

L'origine di tale teoria risale già ai primi anni del XX secolo. Ad esempio negli anni '30 l'opera di Fisher *The Genetical Theory of Natural Selection* rappresenta una vera e propria chiave di volta della teoria dell'evoluzione nel XX secolo¹⁰¹. In essa, l'autore integra la teoria di Darwin con la genetica, rifiutando in particolare l'ipotesi dell'ortogenesi¹⁰². Un'altra opera cruciale per la definizione della sintesi moderna è il libro di Theodosius Dobzhansky “*Genetics and the Origin of Species*”, pubblicato nel 1937¹⁰³: in esso si trova un riassunto della teoria di Darwin e delle conoscenze di genetica dell'epoca.

In seguito, la scoperta del DNA come base materiale dell'eredità, avvenuta nel 1953 ad opera di Watson e Crick, ha gettato luce sui meccanismi dell'eredità e, di conseguenza, ha chiarito i meccanismi dell'ontogenesi. La struttura a doppia elica del DNA è tale da consentire, allo stesso tempo, la variabilità e la stabilità del genoma. L'elemento costitutivo del DNA è il gene, ovvero una striscia di DNA: il gene costituisce la base dell'eredità e le sue mutazioni il materiale su cui opera la selezione naturale. Oggi sappiamo che le mutazioni sono causate da errori nella replicazione del DNA, mentre il crossing over che avviene durante la meiosi ha un

⁹⁹ S.J. Gould (2002), p. 503 e segg. J. Huxley (1942).

¹⁰⁰ F. Ayala (1982).

¹⁰¹ S.J. Gould (2002).

¹⁰² R. Fisher (1930), p. : “The vast majority of large mutations are deleterious; small mutations are both far more frequent and more likely to be useful.”; S.J. Gould (2002), p.

¹⁰³ T. Dobzhansky (1937).

ruolo cruciale nel favorire la ricombinazione cromosomica. Il crossing over è un meccanismo di ricombinazione del materiale genetico che permette uno scambio di porzioni omologhe di materiale genetico: in tal modo, ogni cromosoma che viene trasmesso a un gamete può essere una combinazione di frammenti che provengono da cromosomi diversi. Questo scambio di geni tra cromosomi omologhi è importantissimo, in quanto rappresenta una fonte di variabilità genetica. Questa variazione nella frequenza allelica può anche essere causata da fattori esterni, i cosiddetti agenti mutageni: in tal modo, si può oramai capire e prevedere l'alternanza dei tratti fenotipici nelle varie generazioni.

In particolare, questo aspetto viene sottolineato allorché si cerca di dare conto della complessità del rapporto tra il genotipo e il fenotipo di un organismo. È noto, in effetti, che non è possibile ricondurre ad un solo gene lo sviluppo di un carattere, e che caratteri complessi, quali la forma del viso o il peso corporeo, non sono imputabili ad un solo gene, ma sono dovuti all'azione di diversi geni e all'interazione con l'ambiente. Inoltre, è altresì risaputo che tutte le cellule dello stesso organismo sono dotate dello stesso genotipo, ma la loro espressione varia nei diversi tessuti e a seconda dello stadio di sviluppo dell'organismo stesso, nonché dell'ambiente. Inoltre, tutte le cellule dello stesso organismo sono dotate dello stesso genotipo, ma l'espressione dei geni varia nei diversi tessuti e a seconda dello stadio di sviluppo dell'organismo stesso, nonché dell'ambiente. L'assunto centrale della Sintesi Moderna è dunque che la selezione agisce direttamente sul fenotipo e solo indirettamente sul genotipo¹⁰⁴.

Un ulteriore problema è dato dall'epigenetica, ossia da quelle modificazioni ereditabili che variano l'espressione genica pur non alterando la sequenza del DNA. Ad esempio, vi sono alcuni composti che hanno effetti cancerogeni sullo sviluppo del feto pur non modificando la struttura del DNA. Questo indica che vi è una parte di eredità che non è legata al gene: il che mette in questione la definizione di gene come

¹⁰⁴ E. Mayr (1997), p. 2093: "Any aspect of the phenotype (or the phenotype as a whole) that favors survival or reproductive success will be favored by selection. This may be a structural improvement, a variation of a physiological process, a new or modified behavior, an improved utilization of environmental resources, any improvement of the extended phenotype, or whatever other modification of the phenotype enhances survival and reproductive success. Since the genotype, interacting with the environment, is the cause of the phenotype, selection is automatically also for any component of the genotype contributing to the favored phenotype selection is directly for the phenotype and indirectly for the genotype or parts of it."

replicatore, ossia di ciò che passa la sua struttura intatta alla generazione successiva. Infatti, il gene potrebbe non essere l'unico replicatore e il suo ruolo nell'evoluzione per selezione naturale viene così ridimensionato.

Un'altra difficoltà nella definizione del rapporto tra genotipo e fenotipo nell'evoluzione è il fatto che non tutte le mutazioni genetiche causano una selezione differenziale. Spesso, infatti, il DNA si autoripara: in tal caso, siamo di fronte ad una mutazione genetica che non ha alcun influsso sulla fitness, in quanto non viene trasmessa alla prole. Questo fa mettere in discussione la visione semplicistica delle mutazioni genetiche come base per l'evoluzione della specie.

In generale, dunque, è opinione diffusa che l'errore della Sintesi Moderna sia quello di essere basata su un concetto di gene che è antecedente alla genetica molecolare, nel quale il rapporto genotipo-fenotipo è lineare: in realtà, oggi sappiamo che non solo non è così ma che esistono variazioni ereditabili che non sono genetiche.

Il dibattito sui natural kinds

Per addentrarci nel dibattito sui livelli gerarchici in biologia, non si può non parlare del dibattito sui generi naturali (*natural kinds*). Il dibattito sull'esistenza o meno dei generi naturali sembra in effetti riprodurre l'antico dibattito tra realismo e naturalismo: a seconda di quale metafisica si sceglie, infatti, essi possono essere considerati avere un'esistenza reale o essere solamente degli strumenti utili per classificare.

La necessità di definire il genere naturale, in ogni caso, sembra imprescindibile, in quanto la scienza si definisce come la disciplina che si occupa generi: già Aristotele sosteneva che non vi può esser scienza che dell'universale. In biologia, dunque, un posto di rilievo dovrebbe essere occupato dai generi naturali. Classificare le entità biologiche nei vari generi naturali, inoltre, sembra poter dare conto delle loro somiglianze e differenze. Tuttavia, la questione del loro statuto è controversa¹⁰⁵. Solitamente, si pensa che i generi naturali appartengano alla tassonomia, in quanto utili per la classificazione degli individui biologici. Vi sono

¹⁰⁵ Ciò è particolarmente evidente in inglese

però due motivi per cui una loro definizione risulta difficoltosa. Innanzitutto, non è chiaro cosa siano i generi naturali: ad esempio, se si tratti delle specie, cosa che oggi è sempre più messa in discussione¹⁰⁶. La nostra visione del mondo della biologia, infatti, è in costante mutamento: in particolare, in questi ultimi anni sono gli studi dei microorganismi che stanno cambiando il concetto di specie¹⁰⁷. La permeabilità e la continua mutazione della definizione delle varie specie rischia di mettere in discussione l'esistenza delle specie stesse. Questo ci porta alla seconda considerazione sul perché è importante un'analisi dei generi naturali in filosofia della biologia. In effetti, sapere se in biologia esiste qualcosa come i generi naturali ci dice qualcosa di fondamentale sulla struttura della biologia¹⁰⁸. Il dibattito sui generi naturali, pertanto, è un vero e proprio dibattito di natura metafisica: esso consiste nel chiedersi se un genere è solamente uno strumento di classificazione o corrisponde a qualcosa che esiste realmente. In secondo luogo, questo dibattito ha implicazioni sulla filosofia della scienza; e, in particolare, sullo sforzo di definire l'individuo in biologia. Se, infatti, i generi naturali non sono delle classi spazio-temporalmente inestese, allora esse corrispondono a degli individui. Il genere naturale è dunque un concetto che è allo stesso tempo metafisico ed epistemologico: esso concerne cioè il modo in cui il mondo è fatto e il modo in cui noi abbiamo un accesso conoscitivo ad esso. Vediamo dunque in che modo si è cercato di definire i generi naturali.

Innanzitutto, vi è la visione tradizionale, secondo la quale il genere naturale possiede delle caratteristiche essenziali, istanziate poi dai vari individui. Esso sarebbe poi governato da leggi scientifiche e la spiegazione di un individuo equivarrebbe a ricondurlo all'interno del genere di cui esso fa parte. Spiegare è classificare un individuo nella specie di cui fa parte, al fine di comprenderne le caratteristiche essenziali. Vi sono dunque delle condizioni che definiscono il genere naturale: la prima è appunto che i suoi membri devono possedere le proprietà essenziali che la definiscono. La seconda condizione è che gli individui che ne fanno parte devono essere l'oggetto di una specifica legge di natura; di conseguenza, le proprietà degli individui si spiegano classificandoli nel genere naturale a cui appartengono e alle leggi che lo regolano. Infine, se un individuo appartiene a più generi naturali, ciò significa che tali generi sono organizzati in maniera gerarchica:

¹⁰⁶ A. Bird, E. Tobin (2016).

¹⁰⁷ R. Rosselló-Mora, P. Kämpfer (2004).

¹⁰⁸ J. Dupré (2009).

ad esempio, Socrate fa parte, contemporaneamente, del genere “uomo” e del genere “animale”, dato che “uomo” fa parte di “animale”¹⁰⁹. Si tratta di una concezione essenzialista dei generi naturali. Secondo una concezione nominalista, invece, i generi naturali non corrispondono a qualcosa che ha un’esistenza reale, ma sono solamente degli strumenti di classificazione. Regno, phylum, classe, ordine, famiglia, genere e specie sono quindi dei concetti tassonomici ma che non hanno alcun valore metafisico. Le somiglianze tra i membri di una specie non corrispondono a delle caratteristiche essenziali.

Questa dicotomia tra realismo e nominalismo sui generi naturali in biologia si riflette nel dibattito sulla specie¹¹⁰. Considerare i generi naturali come un’essenza fissa e immutabile rende in effetti difficilmente spiegabile l’evoluzione della specie. Se le caratteristiche proprie dei membri di una specie sono essenziali, esse non possono mutare, altrimenti gli individui di quella specie non sarebbero più tali. Le riflessioni sul ruolo delle specie nell’evoluzione per selezione naturale hanno portato a discutere della natura della specie in filosofia della biologia: in particolare, se le specie siano classi o individui. La specie, in quanto entità limitata nello spazio e nel tempo e sottoposta al mutamento, è un’entità individuale. Il dibattito sui generi naturali, perciò, è di grande importanza per la definizione dell’individuo biologico.

La natura e la definizione della specie, in effetti, sono oggetto di un dibattito di lunga data in filosofia della biologia¹¹¹. Dalla definizione di Dobzhansky¹¹² e Mayr¹¹³, la specie è un insieme di individui caratterizzati da un isolamento riproduttivo: ossia, quegli individui che incrociandosi tra loro generano potenzialmente una prole feconda. La specie è dunque caratterizzata da meccanismi che impediscono di produrre una prole ibrida nonché una prole sterile¹¹⁴. Questo stabilisce così il confine di una specie: la specie è dunque un gruppo di individui fertile al proprio interno, ma caratterizzato da una barriera d’isolamento nei confronti dei membri delle altre specie. L’isolamento sessuale, infatti, è quello che consente ad una specie la convivenza geografica con le altre. Tuttavia, ciò presenta una serie di problemi. Innanzitutto, una classificazione basata sull’isolamento riproduttivo

¹⁰⁹ J. Dupré (2009), p. 32.

¹¹⁰ D. Hull (1978).

¹¹¹ M. Ghiselin (1975); Hull (1978).

¹¹² T. Dobzhansky (1935).

¹¹³ E. Mayr (2000);

¹¹⁴ T. Dobzhansky (1935).

esclude gli organismi che non effettuano una riproduzione sessuata ma che si riproducono, ad esempio, per partenogenesi¹¹⁵. Inoltre, talvolta vi sono delle eccezioni all'isolamento riproduttivo: che esse avvengano in modo spontaneo o a seguito dell'intervento umano, dimostrano che comunque considerare l'isolamento riproduttivo come una caratteristica essenziale delle specie è quantomeno ambiguo. Questo rende meno intuitiva la definizione della specie.

La definizione della specie è divenuta un'esigenza sempre maggiore con la nascita della filogenetica. Una definizione univoca non sembra tuttavia essere stata raggiunta¹¹⁶. L'interrogativo se le specie siano dei generi naturali, infatti, non cessa di porre problemi: come riconoscere una nuova specie, ad esempio, oppure quali somiglianze tra gli individui di una specie sono da considerarsi essenziali. Inoltre, al fine di rendere compatibile l'esigenza delle specie con la possibilità della loro evoluzione, a partire dagli anni '50 è stata proposta una nuova metafisica delle specie, che le considerava non più come delle classi bensì come degli individui.

Il padre di questa concezione individualistica della specie è Ghiselin: egli argomenta la possibilità di definire le specie come individui proprio basandosi sull'incapacità a trovare delle proprietà essenziali che definiscano una specie¹¹⁷. L'individuo non va in effetti confuso con l'organismo: tutto ciò che possiede dei confini nel tempo e nello spazio può essere definito tale. Negare l'individualità della specie non è altro che la conseguenza di tale presupposto sbagliato. Quando si realizza che invece la specie è un individuo biologico al pari di un organismo, si smette di considerarla una classe con delle caratteristiche essenziali che devono essere istanziate.

Analogamente, anche Hull considera le specie come un individuo al pari dell'organismo, semplicemente spazio-temporalmente più esteso di quella che è l'esistenza di un singolo organismo. Gli argomenti che porta per supportare la sua tesi è che le specie hanno un inizio e una fine, giacché possono originarsi da altre specie o estinguersi: esattamente come un organismo, cioè, la specie nasce e muore. Ciò implica che non si possa ammettere un essenzialismo sulla specie: la specie non designa un'essenza, qualcosa di fisso e immutabile di cui alcuni individui fanno parte in virtù del fatto che condividono alcune caratteristiche, che sarebbero per l'appunto

¹¹⁵ T. Dobzhansky (1935), p. 355: "Among organisms reproducing exclusively by parthenogenesis or asexually, species in our sense do not exist."

¹¹⁶ Per avere un'idea del dibattito, Q.D. Wheeler, R. Meier (2000).

¹¹⁷ M. Ghiselin (1975).

le caratteristiche essenziali. Per Hull, piuttosto, far parte di una specie è solo una questione di origine: un individuo generato all'interno di una specie fa parte di essa. La specie è dunque un'entità storica, spazio-temporalmente limitata, esattamente come l'individuo¹¹⁸. Per altri ancora, è necessario difendere una visione pluralistica delle specie: ciò è possibile dicendo che non c'è un solo insieme di proprietà che definiscono la specie¹¹⁹. Piuttosto, le classificazioni hanno senso rispetto ad un obiettivo. Considerare le specie come individui supporterebbe dunque una concezione relazionale dell'individuo in biologia.

L'interesse del dibattito sui *natural kinds* e sulla definizione di specie è dovuto al fatto che essi sono emblematici dell'interesse per una classificazione come qualcosa di non meramente convenzionale ma di attinente all'ontologia del vivente.

Il dibattito sulle unità di selezione

Quello che più ha segnato il dibattito sulla gerarchia delle entità evolutive è il dibattito sulle unità di selezione: si tratta di un dibattito che è cruciale per comprendere il nesso tra la definizione di individuo biologico e la biologia evolutiva: il dibattito sulle unità di selezione. Il termine "unità di selezione" è stato coniato da Lewontin¹²⁰ e designa ogni entità che è selezionata a seguito di una variazione fenotipica vantaggiosa, che trasmette poi riproducendosi. Caratteristiche dell'unità di selezione sono dunque la variazione fenotipica, l'ereditarietà di tale variazione e la differenza di fitness ad essa legata. Lewontin fu appunto il primo a rendersi conto che tale termine poteva applicarsi in natura alle entità più diverse¹²¹.

L'evoluzione deve essere considerata come il risultato di un processo in due fasi: una fase di *variazione* e una di *selezione*. La variazione si verifica in modo del tutto casuale: la selezione, poi, è volta a garantire il successo riproduttivo. Pertanto, alcuni tratti fenotipici che si sviluppano in maniera casuale sono in seguito

¹¹⁸ D. Hull (1978).

¹¹⁹ J. Dupré (2009).

¹²⁰ R. Lewontin (1970).

¹²¹ R. Lewontin (1970), pp. 1-2: "The generality of the principles of natural selection means that any entities in nature that have variation, reproduction, and heritability may evolve. For example, if we replace the term individual with the term population and interpret phenotype to mean the distribution of phenotype in a population, then Principles 1, 2, and 3 describe a process by which one population may increase its proportional representation in the species relative to other populations. Similar reinterpretations of these principles could be made for species rather than populations and even communities rather than species".

selezionati allorché permettono un maggiore successo riproduttivo. Affinché si possa parlare di evoluzione devono verificarsi le seguenti condizioni: la variazione fenotipica, successo riproduttivo differenziale, ereditarietà. In effetti, gli individui di una qualunque popolazione possiedono differenti caratteristiche fenotipiche e comportamentali: tipicamente, all'interno di una popolazione vi possono essere alcuni membri più alti e altri più bassi. In secondo luogo, queste differenze fenotipiche devono influenzare il successo riproduttivo (*fitness*): la quantità di prole che un individuo lascia, cioè, deve essere legata alla sua caratteristica fenotipica. Ad esempio, immaginiamo che in una popolazione con individui di taglie differenti, quelli bassi siano avvantaggiati giacché riescono meglio a nascondersi ai loro predatori: in tal caso, gli individui bassi avranno un maggiore successo evolutivo, in quanto riusciranno meglio a sopravvivere e riprodursi. Infine, le variazioni di fitness devono essere ereditabili: in tal modo, ogni generazione contribuisce all'evoluzione successiva della specie. Per questo, la teoria dell'evoluzione per selezione naturale è riassumibile nei suddetti tre criteri: variazione, successo riproduttivo differenziale, ereditarietà. Ogni entità che rispetti queste tre condizioni è una possibile unità di selezione: qualunque entità in grado di subire variazioni ereditabili che influenzano il suo successo riproduttivo in un determinato ambiente può evolvere. Quello che è interessante notare è che il dibattito sui livelli di selezione si origina dalla consapevolezza che l'organizzazione gerarchica della natura sia il risultato dell'azione della selezione naturale¹²². Da qui l'importanza che viene assegnata a questo dibattito nella presente tesi: un'analisi delle unità di selezione conduce inevitabilmente a interrogarsi sulla struttura gerarchica delle entità naturali.

SeleZIONISMO GENICO e kin selection

Prima di indagare le conseguenze del dibattito sulle unità di selezione sulla descrizione gerarchica della natura, analizziamo il dibattito sul selezionismo genico e sulla *kin selection*.

L'origine del *seleZIONISMO GENICO* risale agli inizi della genetica evolutiva negli anni '30, in particolare grazie all'opera del biologo britannico Ronald Fisher,

¹²² M. Haber (2008), p. 1116: "The levels-of-selection problem stems from the fact that biology is hierarchical, and that natural selection may, in principle, act on any of these levels, either separately or in conjunction."

autore di un libro nel quale propone una sintesi del darwinismo con la genetica mendeliana¹²³. In tale opera, egli sottolinea che il merito di Mendel è stato di aver applicato la statistica alla genetica. Inoltre, propone una nuova concezione del processo evolutivo, applicandola ai geni: in una simile prospettiva, la selezione naturale è quella forza che altera la composizione di un gene lungo il tempo. Ciò gli consente di sostenere che l'evoluzione non è altro che il cambiamento nella frequenza genica, che permette ai geni più competitivi di sostituire gradualmente gli altri, attraverso un processo di selezione naturale.

Il selezionismo genico diviene poi popolare negli anni '60 grazie ad un articolo di Hamilton sull'altruismo¹²⁴. In tale articolo, l'autore parte dall'assunto che la classica teoria matematica della selezione naturale è in grado di spiegare solo una quantità di comportamenti piuttosto limitata: in particolare, per spiegare i comportamenti altruistici che rimarrebbero misteriosi, è possibile ricorrere all'ipotesi della selezione sul gene. Per illustrare la validità di una spiegazione genetica del comportamento altruista, Hamilton propone di immaginare due geni: G , che è altruista, e g , in cui la tendenza all'altruismo è invece nulla. In base alla legge della sopravvivenza del più adatto, il gene altruista dovrebbe soccombere nel processo di selezione, mentre quello egoista dovrebbe uscirne vincitore. Eppure questo non avviene: ciò è spiegabile, secondo Hamilton, perché il comportamento altruistico di un qualunque individuo non beneficia tutti i membri del gruppo in modo indiscriminato bensì un suo parente stretto. La regola di Hamilton si può quindi esporre così:

$$rb - c > 0$$

dove rb è il beneficio che il comportamento altruistico apporta ad uno o più individui che hanno un certo legame genetico con l'individuo altruista (r è la vicinanza genetica tra i due individui, stabilita mediante la presenza di alleli in comune), mentre c è il costo a cui questo individuo va incontro. In sostanza, più un individuo è geneticamente lontano meno si tenderà a comportarsi in maniera altruistica con esso.

Mostrando dunque che il comportamento altruista raramente è diretto a componenti del gruppo che non siano parenti, Hamilton vuole sostenere che esso è spiegabile dal punto di vista del gene: se ci considera, cioè, che il gene è l'unità di selezione. Il

¹²³ R.A. Fisher (1930).

¹²⁴ W.D. Hamilton (1963).

comportamento altruista dell'organismo – inspiegabile a livello dell'organismo stesso – diventa comprensibile allorché è visto come una strategia del gene per incentivare la sua propagazione nelle generazioni successive. Argomento analogo verrà utilizzato dal biologo evoluzionista George Williams negli anni '60: il comportamento altruista diretto verso i consanguinei consente ad un gene di sopravvivere in essi e di incrementarne la possibilità di trasmettersi alla prole¹²⁵.

Con la regola di Hamilton nasce l'ipotesi nota come *selezione parentale* (o *kin selection*). Essa considera la fitness inclusiva di un organismo come l'insieme dei geni che questo trasmette alla generazione successiva: essa è data dalla somma della *fitness diretta* con la *fitness indiretta*. La fitness diretta è la progenie dell'organismo in questione, mentre quella indiretta è tutta la progenie degli organismi con esso imparentati: le due fitness considerate insieme costituiscono la *fitness inclusiva*. In effetti, l'organismo condivide alcuni dei suoi geni con i suoi parenti più prossimi: pertanto, è corretto considerare, nell'analisi dei meccanismi di selezione, la sua fitness inclusiva. In questo senso, dunque, un organismo che salva dalla predazione un suo parente stretto sta contribuendo a passare il maggior numero possibile dei propri geni alla generazione successiva.

Il problema dell'altruismo può però essere risolto anche in un altro modo: ricorrendo alla tesi della *selezione di gruppo*. Sostenere che la selezione agisca sul gruppo sembrerebbe una spiegazione plausibile del comportamento altruistico. Se, infatti, la selezione agisce sul gruppo, avvantaggiando i gruppi che hanno una fitness maggiore, i gruppi avranno la tendenza a incentivare la presenza di comportamenti altruistici al loro interno. Fu proprio Darwin il primo a sostenere una simile tesi: ne "L'origine dell'uomo" (1871) egli spiegava l'origine dell'altruismo e del senso del sacrificio nell'uomo ricorrendo proprio alla teoria della selezione di gruppo¹²⁶. L'uomo, come altri animali dotati di istinti sociali, è in grado di sacrificarsi per un altro membro della sua specie che appartenga allo stesso gruppo familiare.

La tematica della selezione di gruppo è poi divenuta popolare negli anni '60: in quest'epoca, infatti, diventa sempre più frequente il tentativo di spiegare i comportamenti sociali degli animali ricorrendo alla teoria della selezione di gruppo.

¹²⁵ G.C. Williams (1966)

¹²⁶ C. Darwin (1871), p. 77: "Certamente l'uomo deve la sua immensa superiorità alle sue facoltà intellettuali, al suo modo di vivere in società, che lo portano ad aiutare e difendere i suoi compagni, ed infine alla struttura somatica."

Alcuni animali sviluppano dei comportamenti che avvantaggiano il loro gruppo di appartenenza e mantengono delle gerarchie in grado di ridurre i potenziali conflitti fra gli appartenenti al gruppo. Tuttavia, tale ipotesi è stata sottoposta a forti critiche: ad esempio, non si capisce come mai gli “altruisti” non sono mai soffocati da quella parte di egoisti che non intendono agire per il bene del gruppo. In un gruppo di organismi che si comportano in maniera altruistica, è sufficiente la comparsa di un egoista – di organismi, cioè, che beneficiano del comportamento altruista degli altri senza pagare alcun costo – per mutare completamente gli equilibri. Inoltre, è necessario comprendere se non si tratti di un falso esempio di altruismo: se, cioè, in un comportamento che apparentemente favorisce il gruppo, non vi sia in realtà un vantaggio a livello del singolo organismo che sfugge all’osservazione. È difficile, in effetti, stabilire quale sia la corretta spiegazione evolutiva di un fenomeno.

Il principale contributo all’ipotesi della selezione di gruppo può essere considerato un articolo del 1975 di Wilson “*A Theory of Group Selection*”¹²⁷: in tale articolo, egli sviluppa un modello per spiegare la selezione di gruppo. Consideriamo due gruppi di organismi: una popolazione *A* e una popolazione *B*. Gli organismi delle due popolazioni differiscono per un solo tratto ereditabile, quale può essere, ad esempio, l’aggressività. In tal modo, qualunque differenza di fitness, sarà necessariamente riconducibile alla differenza di espressione di quel singolo tratto. Talvolta, lo sviluppo di un tratto a livello individuale può limitare lo sviluppo di quello stesso tratto negli altri appartenenti del gruppo: ad esempio, un organismo che potenzi notevolmente la propria capacità di nutrirsi rischia di limitare la capacità di nutrirsi degli altri membri del suo gruppo. Perché vi sia un vantaggio evolutivo a livello di gruppo, invece, deve essere possibile lo sviluppo di tale tratto nel maggior numero di individui possibile. Possiamo dunque sostenere che la popolazione *A* è avvantaggiata rispetto alla popolazione *B* se ha una più elevata fitness pro-capite. Tutto ciò non pone alcun problema quando la fitness di gruppo è direttamente collegata con quella dei singoli individui, come può essere nel caso dell’aggressività. Diventa invece problematico quando si tratta di un carattere che è svantaggioso per il singolo e vantaggioso unicamente per il gruppo. In generale, si osserva che un tratto viene selezionato allorché avvantaggia il gruppo, aumentandone cioè la fitness assoluta.

¹²⁷ D.S. Wilson (1975).

La selezione agisce in tal modo fra i membri del gruppo e fra i gruppi: in effetti, la selezione fra i membri del gruppo favorisce la comparsa di membri egoisti, poiché sono quelli che hanno la maggiore fitness individuale. La selezione fra i gruppi, invece, favorisce la comparsa di individui altruisti, giacché sono quelli che contribuiscono ad aumentare la fitness di gruppo. Vi sono quindi due livelli di selezione: il livello dell'organismo e il livello del gruppo. Tutto ciò che è incomprendibile, inspiegabile come vantaggio evolutivo, a partire dal primo livello, può essere spiegato ricorrendo al secondo. Questa ipotesi ci spinge ad affermare che, in realtà, la selezione di gruppo e la selezione a livello di individuo non sono che due estremi di un continuum¹²⁸: la selezione, dunque, agisce a molti livelli.

Interattori e replicatori

L'ipotesi della selezione di gruppo, dunque, si origina dall'idea che la frequenza allelica a livello di gruppo possa spiegare dei comportamenti apparentemente inspiegabili a livello del singolo organismo, come nel caso dell'altruismo. Questo porta ad analizzare l'ipotesi del gene come unità di selezione principale, ed elemento da cui maggiormente dipende il cambiamento evolutivo in biologia. Tale ipotesi affonda le sue radici nella tesi del "gene egoista" di Richard Dawkins: per Dawkins l'unità di selezione è il gene e la pressione evolutiva che si esercita su di essa porta all'evoluzione dell'organismo e della specie. Lo scopo di questo approfondimento su Dawkins è sempre quello di comprendere quale nozione di gerarchia si ottiene a partire da una teoria che si focalizzi sul gene come unico elemento esplicativo.

Vediamo innanzitutto la nozione di replicatore. Dawkins definisce il *replicatore* come una molecola primordiale in grado di creare copie di sé stessa¹²⁹, caratterizzata da longevità, fecondità e fedeltà di copiatura. Tali caratteri dei replicatori sono spiegati da Dawkins ricorrendo ad una "spiegazione speculativa dell'origine della vita": avvalendosi della teoria darwiniana, egli prova a ipotizzare come sia stata

¹²⁸ D.S. Wilson (1975), p. 145: "[...] the traditional concepts of group and individual selection appear to be two extremes of a continuum, with systems in nature operating in the interval in between."

¹²⁹ R. Dawkins (1976), p. 15: "A un certo punto una molecola particolarmente ragguardevole si formò accidentalmente. Noi la chiameremo il Replicatore. Può non essere stata necessariamente la più grande o la più complessa delle molecole esistenti, ma essa la straordinaria capacità di essere capace di creare copie di se stessa."

possibile la nascita della vita, un fenomeno complesso ma allo stesso tempo stabile, a partire dalla semplicità delle origini dell'universo. Egli ipotizza cioè cosa possa essere avvenuto alle origini della vita per spiegare quali sono i caratteri degli attuali replicatori.

Innanzitutto i replicatori sono caratterizzati dalla longevità, poiché le molecole di tale tipo che avevano una vita più lunga si trovarono inizialmente avvantaggiate, sviluppando una tendenza evolutiva alla longevità. La seconda caratteristica è la fecondità, poiché i replicatori in grado di riprodursi più in fretta diventarono rapidamente più numerosi degli altri; infine, i replicatori sono caratterizzati da un'elevata fedeltà di copiatura, che ne garantisce la stabilità nel corso delle generazioni. Questa stabilità rende difficile spiegare quella variabilità che permette l'evoluzione. Quest'ultima è spiegabile, secondo Dawkins, tramite il fatto che, talvolta, si generano degli errori di copiatura: accumulandosi, tali errori iniziano a diventare "gravi", non in senso negativo ma nel senso di costituire una deviazione dal replicatore originario. In tal modo, il mondo ha iniziato a essere popolato di varianti dello stesso iniziale replicatore via via sempre più diverse: questo ha permesso l'evoluzione per selezione naturale. I replicatori, infatti, hanno iniziato ad adattarsi in maniera sempre diversa all'ambiente: e la selezione ha favorito quelli meglio adattati. La stabilità non è dunque in contrasto con gli errori di copiatura, in quanto sono proprio questi ultimi che rendono di fatto possibile l'evoluzione e la nascita di forme di vita sempre più complesse: questo è spiegato da Dawkins attraverso la tesi secondo la quale nella realtà tutto in natura ha tendenza alla stabilità. Possiamo quindi notare che la tesi di Dawkins parte da un vero e proprio assunto metafisico, ossia quello che la caratteristica di ciò che esiste in natura è quella di persistere uguale a sé stessa. Per questo egli sostiene che l'evoluzione è qualcosa che avviene, in una certa misura, contro la natura delle cose: avviene nonostante i tentativi dei replicatori di impedirla attraverso la più elevata fedeltà di copiatura possibile¹³⁰. I replicatori hanno dunque queste caratteristiche di longevità, fecondità e fedeltà di copiatura; e questo è dovuto al fatto che alle origini dell'universo i replicatori con tali caratteristiche ebbero maggiore successo evolutivo.

¹³⁰ R. Dawkins (1976), p. 18: "[...] benché l'evoluzione possa sembrare, in qualche senso vago, una "cosa buona", specialmente dal momento che noi siamo il suo prodotto, in realtà nulla "vuole" evolversi. L'evoluzione è qualcosa che accade, volente o nolente, a dispetto di tutti gli sforzi dei replicatori (e al giorno d'oggi dei geni) di impedire che accada."

I replicatori sono considerati dunque da Dawkins i portatori della vita, anche se egli lascia da parte la questione se essi siano viventi: quel che importa è capire come si è svolta la loro evoluzione, indipendentemente dal volerli considerare degli esseri viventi.

È possibile immaginare il replicatore come uno stampo, costituito a sua volta da una catena di unità più piccole. Ognuna di queste unità ha affinità a legarsi con unità simili, così da favorire la formazione di catene che riproducono fedelmente la catena del replicatore originario. I migliori replicatori per Dawkins sono i geni¹³¹: si tratta delle unità che meglio esemplificano quei caratteri di longevità, fecondità e fedeltà di copiatura che appunto caratterizzano il replicatore. La competizione, la lotta per la sopravvivenza, si svolge dunque tra queste unità primordiali che sono i replicatori: durante tale competizione, i replicatori mettono in atto un miglioramento progressivo, poiché mantengono quei cambiamenti che aumentano la stabilità ed eliminano tutto ciò che la mette a repentaglio.

Per sopravvivere e riprodursi, i replicatori realizzano delle vere e proprie macchine di sopravvivenza¹³²: si tratta dei *veicoli*. Allorché la lotta per la sopravvivenza si faceva più dura, infatti, i replicatori hanno trovato più utile iniziare a cooperare, per formare delle entità complesse all'interno delle quali fosse più facile sopravvivere e riprodursi. Col termine *veicolo*, Dawkins designa dunque qualunque entità relativamente discreta che ospita dei replicatori, i quali si servono di essa per riprodursi e propagarsi. In particolare, tale definizione è riferita agli organismi, vere e proprie macchine di sopravvivenza per i geni¹³³. Senza voler semplificare la tesi di Dawkins, che è complessa ed è stata sviluppata in varie opere, possiamo dire che la sua teoria è un esempio di ultrariduzionismo, che riduce tutte le spiegazioni al livello del gene. La gerarchia dei livelli, dunque, può essere schiacciata su quella del gene, che è l'unico livello che abbia un potere esplicativo.

¹³¹ I geni non sono in realtà per Dawkins gli unici replicatori: esiste anche il "meme". Con tale termine, egli indica delle unità di trasmissione culturale e d'imitazione che fungono da unità per l'evoluzione della cultura: esempi di memi sono idee, credenze, mode, canzoni e arie musicali, teorie e invenzioni. R. Dawkins (1976).

¹³² R. Dawkins (1976), p. 41: "Le macchine per la sopravvivenza iniziarono come recipienti passivi per i geni, fornendo poco più che pareti per proteggerli dalla guerra chimica dei loro rivali e dai danni accidentali di un bombardamento molecolare."

¹³³ R. Dawkins (1976).

Il termine replicatore viene poi ripreso da Hull, al quale si deve un'utile chiarificazione: a Hull va infatti il merito di aver distinto le due entità biologiche implicate nel processo di evoluzione per selezione naturale, il *replicatore* e l'*interattore*¹³⁴. In tal modo, Hull formalizza un elemento cruciale nella definizione dell'unità di selezione: l'interazione con l'ambiente. Dopo aver fatto una sintesi di quella che è la concezione di Dawkins del replicatore e dei suoi caratteri, Hull introduce il concetto di *interattore*. In effetti, le "unità primordiali" di cui parla Dawkins possono avere due tipi di interazione con l'ambiente circostante: esse non solo si riproducono in maniera fedele, ma allo stesso tempo interagiscono con l'ambiente in modo da aumentare la loro capacità di sopravvivere. Nel primo caso, essi si riproducono direttamente e interagiscono con l'ambiente solo indirettamente; viceversa, nel secondo è la loro interazione con l'ambiente a essere diretta e la loro riproduzione a essere indiretta. Il replicatore è quell'entità che passa la sua struttura durante la replicazione; un interattore, invece, è un'entità che interagisce in modo coesivo col suo ambiente, in modo tale che questa interazione causa delle differenze di valori adattativi¹³⁵. La selezione è dunque quel processo in cui la diversa proliferazione degli interattori causa una diversa perpetuazione dei replicatori che li hanno prodotti. L'evoluzione per selezione naturale richiede dunque un'interconnessione tra replicazione e interazione.

Questa terminologia è entrata a far parte del linguaggio della filosofia della biologia. Solitamente, si definisce *replicatore* il gene e *interattore* l'organismo: di conseguenza, si può dire che la selezione sull'organismo a seguito di mutazioni genetiche, e questi due meccanismi portano all'evoluzione della specie. Questa distinzione ha, tuttavia, alcuni problemi. Benché utile ad una chiarificazione del processo di evoluzione per selezione naturale, la distinzione tra replicatore e interattore è tuttavia estremamente riduzionista, in quanto limita il ruolo della selezione naturale ad un solo livello.

¹³⁴ D. Hull (1980).

¹³⁵ D. Hull (1980), cit., p. 318: "Thus the two sorts of entities that function in selection processes can be defined as follows:

replicator: an entity that passes on its structure directly in replication

interactor: an entity that directly interacts as a cohesive whole with its environment in such a way that replication is differential.

With the aid of these two technical terms, the selection process itself can be defined:

selection: a process in which the differential extinction and proliferation of interactors cause the differential perpetuation of the replicators that produced them."

Vediamo innanzitutto alcuni problemi concettuali, legati cioè alla mancanza di chiarezza. Il primo problema è che non è chiaro a quale delle due entità ci si riferisce allorché si parla di “unità di selezione”¹³⁶. Solitamente, il dibattito verte intorno al replicatore: secondo questa ipotesi, l’unità di selezione designerebbe quell’entità che produce fedelmente delle copie di sé stessa, trasmettendole di generazione in generazione. La questione dell’unità di selezione viene così ridotta alla questione del replicatore: spesso si ritiene, infatti, che trovando una definizione di replicatore, l’unità di selezione possa essere altresì definita. Il replicatore è identificato col gene, in quanto quest’ultimo rappresenta – almeno allo stato attuale delle conoscenze – l’unità che si trasmette più fedelmente, come già sostenuto da Dawkins. La selezione viene vista, in quest’ottica, come una trasmissione differenziale dei geni a cui corrispondono diversi caratteri. È questa l’ipotesi di Dawkins: il successo riproduttivo di un organismo o di una specie possono essere interamente riconducibili a quello dei geni che li compongono. Gli organismi sono solo gli strumenti programmati dai geni per provvedere alla propria sopravvivenza¹³⁷: il vero funzionamento della selezione naturale ci sfugge se continuiamo a limitare la nostra osservazione agli organismi. Sostenere che si possa descrivere il processo di evoluzione per selezione naturale come una riproduzione differenziale di geni è senz’altro vero ma triviale; e soprattutto, ciò non implica che il gene sia l’unità di selezione. Infatti, la differenza di fitness fra geni diversi non è una spiegazione sufficiente per l’evoluzione di un organismo o di una specie. Perché vi sia evoluzione non è sufficiente la presenza di geni diversi che si replicano in modo diverso: è cruciale la relazione con l’ambiente. L’importanza dell’influenza dell’ambiente – oggi un dato incontrovertibile – era, per certi versi, sfuggita a Darwin: egli riteneva che le mutazioni fossero del tutto casuali e il solo compito dell’ambiente è quello di selezionarle o meno. Ci sono altre considerazioni che ci portano a pensare l’evoluzione come un complesso meccanismo di interazione fra genotipo, fenotipo e ambiente. Ad esempio, è il caso del gene responsabile dell’anemia falciforme. Si tratta di una malattia del sangue in cui i globuli rossi assumono una forma falciforme, per l’appunto, che può causare delle difficoltà a livello di circolazione. Tale malattia è causata da una mutazione puntiforme del gene

¹³⁶ Cfr. *supra* p. 48 e segg.

¹³⁷ R. Dawkins (1976), p. 57: “Continueremo a trattare l’individuo come una macchina egoista programmata per fare tutto ciò che sia meglio per i suoi geni, intesi come un tutt’uno.”.

della catena β dell'emoglobina, che determina la sostituzione dell'adenina con la timina. Nel caso di soggetti omozigoti, questa mutazione si manifesta come una malattia, con un quadro clinico anche grave. Nel caso di soggetti eterozigoti, invece, essa non solo non si manifesta, ma può essere addirittura vantaggiosa in alcuni casi: ad esempio, nel caso di individui che vivono in zone dove è frequente la diffusione del *Plasmodium falciparum*, parassita responsabile della malaria. Tale parassita, infatti, ha un ciclo di riproduzione molto lungo, e non è in grado di sopravvivere abbastanza a lungo da riprodursi nei globuli rossi deformi. Pertanto, lo stesso gene (quello responsabile dell'anemia falciforme) può influire diversamente sul successo evolutivo del fenotipo a seconda dell'ambiente circostante.

Un altro problema è legato alla necessità di distinguere il livello a cui si esercita la selezione dal beneficiario della selezione. La questione di chi beneficia dell'evoluzione è una questione che va tenuta distinta da quella dell'unità di selezione. Quello che viene selezionato è un tratto che consente una fitness maggiore e quindi incrementa le possibilità di sopravvivenza; vi è il livello che trae benefici da questa selezione, che è quello che evolve. Per questo, molti filosofi della biologia sostengono che è corretto dire che la selezione avviene sul gene ma il beneficiario dell'evoluzione è l'organismo¹³⁸. Ad esempio, Brandon propone di distinguere il dibattito sui livelli di selezione da quello sulle unità di selezione¹³⁹. Una volta appurato il ruolo di replicatore e interattore nei processi evolutivi, è necessario interrogarsi su quali livelli agisce la selezione. Ammettere poi che la selezione si verifichi a più livelli, implica un ulteriore problema: potrebbe verificarsi una tensione tra due livelli. Questo è quanto si constata nel caso del cancro¹⁴⁰: la cellula cancerogena ha una fitness molto elevata, in quanto si riproduce maggiormente delle cellule non cancerogene. Questa sua replicazione incontrollata, però, causa dei danni all'organismo che la ospita, che può addirittura andare incontro alla morte. Per questo, bisogna distinguere ciò che viene selezionato da ciò che evolve. Non bisogna, cioè, confondere l'unità di selezione con l'unità d'evoluzione: con tale termine ci si riferisce a ciò che evolve come risultato del processo di selezione. Si tratta di due tipi di entità distinti, che ricoprono due ruoli distinti e posseggono dunque due statuti

¹³⁸ R.N. Brandon (1988), E. Mayr (1997).

¹³⁹ R.N. Brandon (1988), p. 315: "I am going to distinguish levels of selection from units of selection."

¹⁴⁰ Cfr. *infra* p. 98 e segg.

ontologici differenti¹⁴¹. Per superare i problemi insiti nella distinzione interattore/replicatore è stata elaborata la nozione di “*riproduttore*”.

I riproduttori

Non bisogna, in effetti, dimenticare che nel processo di evoluzione per selezione naturale, vi sono in gioco due diverse entità: oltre all'unità di selezione vi è l'unità d'evoluzione. Se l'unità di selezione è l'unità sulla quale agisce la selezione, l'unità di evoluzione sarebbe invece ciò che evolve a seguito del processo selettivo. Nella prospettiva di Darwin l'organismo rappresenta, dunque, l'unità di selezione, mentre la specie rappresenta l'unità di evoluzione. I due termini del dibattito non sono stati sempre sufficientemente distinti l'uno dall'altro. Per evitare ambiguità, ad esempio, Mayr propose di utilizzare il termine bersaglio della selezione¹⁴², salvo poi rendersi conto che il vero bersaglio della selezione sono gli individui eliminati piuttosto che quelli rimasti. In ogni caso, egli sostiene che bisognerebbe piuttosto usare il termine oggetto della selezione per evitare le ambiguità insite nel termine unità¹⁴³. Inoltre, la relazione tra unità di selezione e unità di evoluzione è complessa: non sempre le unità di evoluzione sono unità di selezione e viceversa non sempre le unità di selezione sono unità di evoluzione.

Si pongono quindi due differenti problemi: innanzitutto, se la distinzione tra replicatore e interattore corrisponda a quella tra unità di selezione e unità di evoluzione. Inoltre, si pone anche la difficoltà di stabilire quale delle due rappresenta il vero individuo biologico. In effetti, proprio David Hull ha sostenuto la tesi dell'individualità della specie basandosi proprio sull'individualità delle unità di selezione¹⁴⁴. In ogni caso, non si può fare a meno di notare l'importanza della riproduzione. Quello che sembra evidente, in effetti, è che, perché vi sia evoluzione, è necessaria l'interazione della moltiplicazione con altri processi, quale quello di selezione naturale¹⁴⁵. Selezione, riproduzione e sviluppo sono dunque i tre elementi necessari al processo evolutivo. In particolare, ai fini di comprendere le transizioni evolutive è necessario spiegare perché la moltiplicazione dà luogo ad entità che sono

¹⁴¹ D. Hull (1978, 1980).

¹⁴² E. Mayr (2004), p. 158.

¹⁴³ E. Mayr (2004).

¹⁴⁴ D. Hull (1980).

¹⁴⁵ J. Griesemer (2000), p. 72.

poi in grado di avere uno sviluppo autonomo rispetto ai loro progenitori. Si tratta di una moltiplicazione che non è solo un copiare, come nell'accezione del replicatore di Dawkins, ma anche un passaggio di materiale. Il copiare è in effetti un atto che non distingue la moltiplicazione reale, quale quella dei geni nella meiosi ad esempio, da quella metaforica, come nella trasmissione delle idee¹⁴⁶.

Proprio per risolvere queste difficoltà è stato proposto in seguito un terzo concetto: si tratta del concetto di "riproduttore", che mira a valorizzare il ruolo dell'eredità nelle transizioni evolutive. In particolare, l'introduzione del riproduttore permette di eludere alcuni problemi insiti nel dualismo interattore/replicatore. Il "riproduttore" (*reproducer*) è l'unità della transizione evolutiva¹⁴⁷: esso consente di spiegare in che modo si verifica una replicazione dell'entità che dà luogo ad un'entità dello stesso tipo. Esso unisce la capacità di interagire dell'interattore con la capacità di replicarsi del replicatore¹⁴⁸. In tal modo, si entra in un quadro multi-livello nel quale vari livelli hanno potere esplicativo. Introdurre il termine riproduttore permetterebbe di includere in una nozione più vasta anche il concetto di interattore: l'interattore non sarebbe altro che uno speciale tipo di unità di eredità, che a sua volta è un particolare tipo di riproduttore, ossia un'unità di moltiplicazione.

Come conseguenza dell'introduzione di questo termine, possiamo dire che la TESN è uscita da un'ottica dualista e riduzionista, per privilegiare una prospettiva che integri nella spiegazione evolutiva la costituzione in livelli della natura.

Possiamo quindi dire che la teoria dell'evoluzione per selezione naturale ha dato senz'altro un contributo importante alla spiegazione di gran parte dei fenomeni biologici, nonché alla definizione di individuo biologico. La sua insufficienza nell'identificare l'individuo biologico – tuttavia – è ormai chiara: ciò è dovuto al fatto che le si chiede di più di quanto essa può dare. In effetti, poiché la teoria dell'evoluzione per selezione naturale vuole essere una teoria scientifica¹⁴⁹, essa fornisce delle generalizzazioni, e non si può pretendere da essa una definizione delle

¹⁴⁶ J. Griesemer (2000), p. 76.

¹⁴⁷ J. Griesemer (2000), p. 68: "I argue that reproducers are the units of evolutionary transition and describe the heuristic value of this view in a scenario for a stage model of the transition process".

¹⁴⁸ J. Griesemer (2000), p. 69: "The heuristic value of this proposal lies in the finer grain of description afforded for processes of evolutionary transition when units are interpreted as "reproducers," entities with some of the properties of both "replicators" and "vehicles/interactors" as characterized by Dawkins and by Hull".

¹⁴⁹ Tralascieremo qui i dibattiti sullo statuto della teoria dell'evoluzione per selezione naturale come teoria scientifica; ci limiteremo a considerarla una legge in quanto consente di fare alcune previsioni.

entità a cui si applica: essere un'unità di selezione non è sufficiente per essere un individuo biologico. La teoria dell'evoluzione per selezione naturale può essere applicata ad una grande varietà di entità: non tutte sono degli individui biologici. Inoltre, non tutti gli individui biologici sono individui darwiniani: tuttavia, in questa tesi verrà considerato solo l'individuo darwiniano, per praticità di argomentazione. L'individuo darwiniano è quell'individuo che ha le caratteristiche elencate da Lewontin: capacità di mutare, trasmissione delle mutazioni e sopravvivenza differenziale¹⁵⁰. La generalità di tale teoria è, allo stesso tempo, la sua forza e la sua debolezza¹⁵¹. Sinora, infatti, si è ritenuto che la teoria dell'evoluzione per selezione naturale fosse il quadro in cui far entrare tutti i dibattiti in filosofia della biologia: e ciò, sulla base dell'assunto di Dobzhansky per il quale niente ha senso in biologia al di fuori della teoria dell'evoluzione per selezione naturale¹⁵². L'autore aveva senz'altro ragione nel mostrare la quantità di fenomeni che la selezione naturale può spiegare: tuttavia, proprio perché è generale, non bisogna pretendere da essa che definisca le entità a cui può essere applicata. D'altronde, lo stesso Dobzhansky ne era consapevole¹⁵³. Il merito della teoria dell'evoluzione per selezione naturale è, tuttavia, quello di aver mostrato la struttura gerarchica della natura.

¹⁵⁰ R. Lewontin (1970). Cfr. *supra* p. 48.

¹⁵¹ S.I. Walker, P.C.W. Davies (2012), p. 2: "The power of the Darwinian paradigm is precisely its capacity to unify such diverse phenomena, particularly across the tree of life—all that is required are the well-defined processes of replication with variation and selection. However, this very generality is also the greatest weakness of the paradigm as applied to the origin of life: it provides no means for distinguishing complex from simple, let alone life from non-life."

¹⁵² T. Dobzhansky (1973).

¹⁵³ T. Dobzhansky (1973), p. 128: "This is not to imply that we know everything that can and should be known about biology and about evolution. Any competent biologist is aware of a multitude of problems yet unresolved and of questions yet unanswered. After all, biologic research shows no sign of approaching completion; quite the opposite is true."

Capitolo 2: La gerarchia evolutiva

La caratteristica saliente delle entità della biologia sembra essere quella di essere organizzate in sistemi gerarchici¹⁵⁴. Un sistema gerarchico è un sistema composto da sottosistemi correlati tra loro, ognuno dei quali è a sua volta composto da parti organizzate gerarchicamente¹⁵⁵. Per spiegare questo concetto, è stata utilizzata da alcuni la metafora della scatola cinese, la quale a sua volta contiene molte scatole cinesi¹⁵⁶: non sempre, tuttavia, in biologia le entità gerarchiche sono contenute le une nelle altre. Vi sono diversi modi di intendere la gerarchia, poiché vi possono essere diversi tipi di organizzazioni gerarchiche: tuttavia, quello che caratterizza la gerarchia vera e propria è la presenza di una forma di controllo da parte del sistema sulle parti di cui è composto. La gerarchia è una proprietà effettiva della natura e non soltanto uno schema concettuale di organizzazione¹⁵⁷.

Vi sono diversi tipi di gerarchie in natura: innanzitutto, si può pensare alla gerarchia fisiologica, che va dalla cellula al tessuto, all'organismo. Vi è poi la gerarchia delle unità di selezione, ossia le entità che sono oggetto della selezione naturale: si va, ad esempio, dal gene, all'organismo, alla specie. O ancora, vi è la gerarchia di informazione¹⁵⁸: dalla molecola, al gene, al DNA.

Allorché si guarda ai sistemi biologici, viene da chiedersi se essi presentano delle caratteristiche comuni. In particolare, quello che è interessante comprendere sono le relazioni tra i livelli. Questa organizzazione gerarchica della biologia è uno dei motivi per cui le sue entità sono considerate complesse: sebbene difficile da definire, intuitivamente la nozione di complessità è legata all'idea che un sistema è composto

¹⁵⁴ H.A. Simon (1977), p. 246: "It is a commonplace observation that nature loves hierarchies".

¹⁵⁵ H.A. Simon (1962), p. 468: "By a hierarchic system, or hierarchy, I mean a system that is composed of interrelated sub- systems, each of the latter being, in turn, hierarchic in structure until we reach some lowest level of elementary subsystem". Vedremo in seguito che questo tipo di gerarchia in cui le entità di un livello contengono quelle del livello inferiore non è l'unico tipo di gerarchia possibile. Cfr. *infra* cap. 6.

¹⁵⁶ H.A. Simon (1962), p. 468: "In application to the architecture of complex systems, 'hierarchy' simply means a set of Chines boxes of a particular kind, usually consisting of a box enclosing a second box, which, in turn, encloses a third – the recursion continues as long as the patient of the craftsman holds out."

¹⁵⁷ S.J. Gould (2002), p. 57

¹⁵⁸ N. Eldredge (1985).

da varie entità che interagiscono tra loro in modo non lineare¹⁵⁹. Essere composto di parti, dunque, è una condizione necessaria ma non sufficiente di un sistema complesso: quello che conta è la particolare organizzazione delle parti tra loro. Vediamo in che modo la TESN ha cercato di rendere conto dell'esistenza di questa molteplicità di livelli.

1. La teoria gerarchica

Come abbiamo visto, la nozione di gerarchia è dunque al centro della teoria dell'evoluzione fin dai suoi inizi con Lamarck. Darwin, tuttavia, ha cercato di rifiutare la nozione di gerarchia contenuta nell'evoluzionismo lamarckiano, al fine di evitarne le derive finalistiche: è per questo che Gould lo accusa di riduzionismo¹⁶⁰. Con gli sviluppi della teoria dell'evoluzione per selezione naturale e della sintesi moderna, fin qui visti, siamo oggi di fronte alla Teoria Gerarchica¹⁶¹. Si tratta di un approccio multilivello alla complessità biologica, che nasce proprio nel constatare il fallimento della Sintesi Moderna nel dare conto dei diversi livelli di organizzazione della biologia¹⁶². Lo scopo della Teoria Gerarchica è quello di superare il riduzionismo che caratterizza il darwinismo. La difficoltà nell'analizzare i livelli a cui la selezione agisce spiega perché la teoria gerarchica è stata formulata così tardivamente, sebbene fin dall'origine della biologia evolutiva fosse chiara la struttura gerarchica della biologia¹⁶³.

Gould e la Teoria Gerarchica

L'incapacità del darwinismo di dare conto di questo e simili fenomeni ha dato luogo al dibattito sulla necessità di ampliare il darwinismo. Un'analisi di potenzialità

¹⁵⁹ H.A. Simon, p. 468: "Roughly, by a complex system I mean one made up of a large number of parts that interact in a nonsimple way". W. Wimsatt (1972). Cfr. *infra* cap. 6.

¹⁶⁰ S.J. Gould (1982, 2002).

¹⁶¹ N. Eldredge, T. Pievani, E. Serrelli e I. Temkin (2016), p. 1: "Hierarchy theory has played an important role in evolutionary theory since its inception in the early days of the nineteenth century. By "evolutionary theory", I mean the elaboration of causal mechanisms underlying a process of ancestry and descent that interlinks all organisms from the inception of life to the present. [...] By "hierarchy", I simply mean that biological entities, by their molecules or species, are seen as parts of larger wholes – for example populations are parts of species – and that this structural organization of biological entities is in itself germane to understanding the evolutionary process."

¹⁶² S. Caianiello (2016); S.J. Gould, E.S. Vrba (1982)

¹⁶³ B.S. Lieberman, E.S. Vrba (1995).

e limiti della Sintesi Moderna, in particolare, è stata condotta da Gould¹⁶⁴, che si interroga proprio su quale sia il ruolo della selezione naturale nel realizzare delle strutture così ben adattate all'ambiente in cui vivono.

I due pilastri della Sintesi Moderna sono, secondo Gould, il gradualismo e il riduzionismo¹⁶⁵. Il gradualismo in quanto l'evoluzione avviene gradualmente, secondo il motto latino per cui la natura non fa salti. Le specie mutano un po' alla volta generazione dopo generazione, e la loro comparsa e scomparsa non è mai improvvisa. Allo stesso tempo, la Sintesi Moderna è riduzionista, nel senso che essa considera che il successo riproduttivo sia diretta conseguenza della selezione che agisce a livello dell'organismo individuale. Gli individui darwiniani sono quindi gli interattori, ossia gli organismi: essi, infatti, interagiscono con l'ambiente, hanno un successo riproduttivo che varia a seconda delle interazioni e passano il loro materiale genetico alle altre generazioni¹⁶⁶.

Il punto fondamentale del pensiero di Gould è il concetto di *exaptation*¹⁶⁷, neologismo coniato dall'autore per designare delle strutture che si sono evolute per uno scopo e sono state riadattate per un'altra funzione. Si tratta di un fenomeno tanto diffuso quanto misconosciuto, in quanto proprio l'assenza di un termine per parlarne ha fatto sì che esso venisse lungamente trascurato. Tale concetto studia il rapporto tra strutture e funzioni, mettendo in discussione il paradigma adattazionista in biologia. Secondo Gould, infatti, la selezione naturale agisce come un *bricoleur*¹⁶⁸, mettendo insieme in un bricolage sempre diverso gli adattamenti che trova. Con tale concetto, Gould vuole anche rifiutare l'ipotesi che possa esservi un disegno intelligente che guida la selezione naturale. Per spiegare questa nozione, egli sostiene che sia necessario distinguere la funzione di un tratto da quello che è meramente il suo effetto. La funzione, infatti, si è evoluta per selezione naturale per svolgere un determinato compito: si tratta di un adattamento, progettato dall'evoluzione per svolgere quel compito. L'effetto, invece, può anche risultare dalla cooptazione accidentale di un tratto per un altro scopo. Pertanto, possiamo dire che il neologismo *exaptation* indichi qualcosa che è il risultato accidentale dell'evoluzione. Ciò può

¹⁶⁴ S.J. Gould (2002).

¹⁶⁵ S.J. Gould (1982). In questo articolo, Gould parla della necessità di ampliare il darwinismo.

¹⁶⁶ S.J. Gould, E. Lloyd (1999).

¹⁶⁷ S.J. Gould, R. Lewontin (1982); S.J. Gould (1982); S.J. Gould, E. Lloyd (1999); S.J. Gould (2002); S.J. Gould, E.S. Vrba (2008).

¹⁶⁸ La metafora è utilizzata in origine da Jacob in *Le jeu des possibles* (1981).

avvenire o nel senso che un tratto che si è evoluto per una funzione viene riadattato per un altro utilizzo; oppure perché proprio si utilizzano strutture che non si erano sviluppate per selezione naturale.

Per fare un esempio di *exaptation*, l'autore, in un famoso articolo a quattro mani con Lewontin, parla dei pennacchi della volta di San Marco¹⁶⁹. In architettura, un pennacchio è un elemento di raccordo tra la cupola e la struttura sottostante. Esso si origina per via della conformazione della struttura della cupola: in un certo senso, è un prodotto secondario, un sottoprodotto, della costruzione della cupola. In tali pennacchi vengono poi collocate delle figure, ad esempio degli apostoli: sarebbe però sbagliato sostenere che un pennacchio nasce per dipingerci un apostolo. Stesso errore fa la TESH quando afferma che un tratto si è evoluto per un determinato scopo.

Un esempio di *exaptation* sono le suture nel cranio dei giovani mammiferi: esse sono generalmente spiegate come qualcosa di funzionale al parto. Tuttavia, tali suture si riscontrano anche in uccelli e rettili: perciò, esse non si possono essere evolute in quanto necessarie al parto. Piuttosto, si tratta di strutture preesistenti e riadattate, nei mammiferi, al fine di agevolare il parto. L'*exaptation* è dunque un tratto che contribuisce all'aumento di fitness in modo accidentale rispetto a quella che era la sua destinazione originaria; in seguito il tratto in questione viene sottoposto ad ulteriori adattamenti per renderlo funzionale ad uno scopo. Si tratta di strutture che vengono cooptate per un aumento di fitness. Questo intende Gould quando dice che la selezione naturale opera un bricolage.

L'autore enumera altri esempi di *exaptation*: prima fra tutte, l'evoluzione delle piume degli uccelli. Si suppone che esse si siano evolute per il volo: tuttavia, Gould fa notare che le piume erano presenti anche in antenati primordiali degli uccelli, i quali però presentavano una struttura scheletrica tale che certamente non erano in grado di volare. Per questo, egli suggerisce che lo scopo per cui si siano evolute le piume possa essere l'isolamento termico: in seguito ad una *exaptation* esse sono diventate quindi funzionali al volo. Allo stesso modo, le ossa si sarebbero inizialmente evolute non tanto come supporto quanto piuttosto come riserva di fosfati di calcio. O ancora, il DNA ripetitivo si sarebbe originato in maniera del tutto

¹⁶⁹ S.J.Gould, R. Lewontin (1982).

casuale, e sarebbe poi stato cooptato per consentire una maggiore stabilità del DNA stesso¹⁷⁰.

L'utilità delle *exaptation* è futura rispetto alla loro origine: per questo, non si può dire che esse si siano sviluppate per una funzione. Il problema di stabilire se il tratto è il risultato di un adattamento o di un'*exaptation* è proprio legato al fatto che non sempre siamo in grado di risalire storicamente all'origine di ogni tratto. Ad esempio, è difficile stabilire se le piume degli uccelli si siano sviluppate per mantenere l'isolamento termico o per favorirne il volo. È la storia, insomma, che distingue l'adattamento dall'*exaptation*. Solo l'adattamento, per Gould, corrisponde alla funzione. Il tratto che è il risultato di un'*exaptation*, tuttavia, è destinato ad una funzione in un certo senso in modo del tutto accidentale. La funzionalità di un tratto evolutosi per *exaptation* è dunque del tutto casuale.

Il concetto di Gould permette dunque di stabilire una distinzione tra la funzione come risultato della selezione naturale e qualcosa che è meramente un effetto, dovuto al riadattamento successivo di un tratto per uno scopo diverso. Tuttavia, la distinzione tra la nozione di adattamento e quella di *exaptation* è unicamente storica, perché mira a spiegare come è emerso un determinato tratto funzionale. Il merito di questa distinzione è quello di aver ridotto il ruolo della selezione naturale come unica causa in grado di generare dei tratti funzionali, laddove per funzione si intende in generale il funzionamento di un tratto finalizzato allo svolgimento di un compito.

Con la sua concezione dell'*exaptation*, Gould critica l'adattazionismo, ossia l'idea che la selezione naturale plasmi le strutture biologiche per renderle più adatte all'ambiente. Ad esempio, il meccanismo di morte cellulare programmata casi può avvantaggiare le cellule che circondano quella che va incontro a questo processo di suicidio. Sono stati messi a confronto due gruppi di cellule dell'alga verde unicellulare *Chlamydomonas reinhardtii*: il primo gruppo di cellule è stato distrutto sottoponendolo a delle onde acustiche in maniera improvvisa. Nel secondo, invece, è stato indotto un meccanismo di morte cellulare programmata. A questo punto si sono controllate le conseguenze sulla fitness nei due diversi gruppi: se infatti la morte di una cellula incrementa la fitness delle cellule circostanti, allora questo meccanismo

¹⁷⁰ S.J. Gould, E.S. Vrba (1982).

può essere spiegato ricorrendo all'ipotesi della selezione di gruppo. Per controllare questa ipotesi si è studiato l'effetto che le sostanze emesse durante la morte della cellula ha, nei due casi, sulle cellule circostanti. Si è così potuto osservare che in caso di morte programmata, le sostanze sono rilasciate in modo organizzato, e questo influenza positivamente la fitness delle altre cellule. Si è quindi convalidata l'ipotesi di un vantaggio evolutivo per le cellule che circondano quella che subisce il processo di apoptosi: durante tale processo, infatti, vengono emesse delle sostanze che favoriscono la fitness di gruppo. In tal modo, la necessità di una morte programmata in un organismo unicellulare si spiega attraverso i benefici che esso provoca negli altri organismi unicellulari che lo circondano.

In secondo luogo, Gould intende rifiutare il riduzionismo del darwinismo, ossia l'idea che la selezione naturale agisce unicamente a livello dell'organismo. In realtà, la selezione agisce a più livelli. Questo è dimostrato dal fatto che un tratto può emergere come risultato della selezione a livello inferiore. Equiparare selezione e successo riproduttivo significa negare che esista la gerarchia delle entità biologiche. Il successo differenziale di un livello infatti, potrebbe essere solo l'indizio di cause che operano ad un altro livello, non necessariamente selettive.

La conclusione dell'autore è che il Darwinismo va ampliato. Essere consapevoli che la selezione naturale agisce a più livelli significa dover estendere la nozione di selezione naturale a tutti i livelli. Significa pensare ad un darwinismo esteso, in cui il meccanismo di selezione naturale è articolato su più livelli. La consapevolezza che ogni livello rappresenta un diverso livello di selezione nonché un diverso individuo¹⁷¹ si è così fatta strada. Da essa prende le mosse la Teoria Gerarchica, che ha dunque un duplice obiettivo: da una parte, essa intende valutare il contributo di ogni singolo livello nel mantenere la diversità evolutiva della vita. Allo stesso tempo, la Teoria gerarchica mira a integrare la Sintesi Moderna, proprio al fine di rendere conto delle interazioni dei livelli tra loro. Il merito della Teoria Gerarchica è quello di gettare le basi per un pluralismo filosoficamente coerente sulle entità biologiche¹⁷².

La ricerca di un'individualità evolutiva, infatti, si restringe nella Sintesi Moderna alla ricerca delle forze evolutive che operano a livello dell'organismo e del gene. Quella

¹⁷¹ D. Hull (1982).

¹⁷² S. Caianiello (2016); S. J. Gould, N., Eldredge (1977).

che sembra essere stata dimenticata, infatti, è la scala fenotipica che si trova tra il gene e l'organismo¹⁷³. Quello che la Teoria Gerarchica sottolinea è l'unicità di ogni livello, e allo stesso tempo il contributo che esso dà nel mantenimento della complessità organizzata. Una delle conseguenze è quella di rifiutare il riduzionismo alla Dawkins; ossia, non tanto l'idea che la selezione possa agire sui geni quanto piuttosto che tutto quello che si può sapere sull'organismo lo si debba studiare a partire dai suoi geni. Scegliere di parlare di selezione genica piuttosto che di selezione di gruppo non è che una questione di prospettiva. La visione gerarchica, insomma, non rifiuta il selezionismo genico, inteso come l'idea che la selezione naturale possa agire sul gene: piuttosto, la differenza con questa concezione è che la concezione gerarchica è in grado di spiegare l'emergenza di alcune innovazioni, quali la weismanniana separazione tra germa e soma. In tal modo, essa permette di unire il riconoscimento della complessità intrinseca della natura, con una richiesta di pluralismo che non sia meramente un punto di vista pragmatico sulle entità della biologia¹⁷⁴.

La selezione multi-livello

Un passo fondamentale per la descrizione delle entità biologiche come entità intrinsecamente gerarchiche è la teoria della selezione multivello. Essa si origina dall'idea che la selezione agisse sia sul gruppo che sull'organismo e che ad entrambi i livelli si possano verificare delle variazioni che inducono l'evoluzione¹⁷⁵. Essa intende superare sia il selezionismo genico che il selezionismo di gruppo. La teoria multilivello ha faticato a imporsi, e ancora oggi presenta numerose versioni diverse l'una dall'altra. La tematica della selezione multi-livello può essere considerata l'erede del dibattito sulle unità di selezione. Il problema che è al cuore del dibattito sui livelli di selezione, infatti, è se la selezione agisca sulle parti o sul gruppo nel suo complesso¹⁷⁶.

¹⁷³ S. Caianiello (2016), p. 157: "This multilevel extension of the phenotype matches the multilevel deployment of developmental processes at different organizational layers (Love 2006), the many stages and levels of organization comprised by ontogenetic networks (Sander and Ott-Schmidt 2004, 70).".

¹⁷⁴ H.A. Simon (1977).

¹⁷⁵ E. Sober (2008).

¹⁷⁶ Stiamo qui considerando uno scenario semplificato, con due soli livelli uno dentro l'altro. In natura, però, i livelli possono essere più di due.

La teoria della selezione naturale, in effetti, ha mostrato come la selezione possa agire a più livelli. Esiste in effetti una selezione di gruppo¹⁷⁷, ma anche una selezione che agisce a livello di DNA¹⁷⁸. Per comprendere i fenomeni evolutivi, dunque, è di fondamentale importanza identificare a quale livello agisce la selezione e quali fenomeni sono emergenti. Ad esempio, le macchie di un leopardo sono emergenti a livello del singolo organismo, ma non lo sono a livello genetico o cellulare¹⁷⁹.

La teoria della selezione multilivello ha contribuito a riportare in vita la tematica della selezione di gruppo. Col termine “selezione multi-livello” si indica l’ipotesi che la selezione possa agire su più di un livello della gerarchia delle entità biologiche. Questo implica uno studio della storia dell’evoluzione da una prospettiva diacronica che punti a comprendere come si siano storicamente evoluti degli individui collettivi a partire da insiemi di parti. Problemi quali comprendere l’origine del DNA dall’RNA o la nascita degli insetti sociali rientrano in questa prospettiva diacronica. Si tratta del compito più generale di cercare di capire come, nel corso della storia, l’evoluzione abbia favorito la nascita di gruppi, via via più complessi e integrati, i quali hanno gradualmente sviluppato una fitness di gruppo che non è più direttamente proporzionale a quella dei singoli componenti. Il dibattito sulla selezione multi-livello, però, ha anche un’altra possibile formulazione, cioè una formulazione sincronica¹⁸⁰: essa ha l’obiettivo di comprendere quale sia il livello causale dei fenomeni osservati.

Analizzeremo la teoria della selezione multi-livello così come è stata esplorata da vari autori. Innanzitutto da Okasha¹⁸¹: l’analisi della teoria della selezione multi-livello proposta da Okasha mostra come si possa rimanere in un quadro riduzionista pur adottando una selezione multilivello. Il secondo autore analizzato sarà poi Lewontin¹⁸², il cui approccio multi-livello sembra possa essere più adatto a dare conto della peculiarità e varietà delle entità biologiche. Il terzo modello di selezione

¹⁷⁷ E. Sober, Wilson (1994).

¹⁷⁸ B.S. Lieberman, E.S. Vrba (1995).

¹⁷⁹ B.S. Lieberman, E.S. Vrba (1995), p. 395.

¹⁸⁰ Per un’analisi della differenza tra questione sincronica e diacronica nelle selezioni multi-livello: S. Okasha (2006).

¹⁸¹ S. Okasha (2006).

¹⁸² R. Lewontin (1970).

multi-livello, infine, è quello di Godfrey-Smith¹⁸³, il quale propone di prendere in considerazione la struttura dell'intera popolazione. Vediamoli nei dettagli.

Okasha prende in considerazione uno scenario con due livelli di selezione¹⁸⁴. Consideriamo dunque un insieme di parti: l'insieme è l'individuo di livello superiore e le parti sono gli individui di livello inferiore. I criteri per l'evoluzione per selezione naturale sono la variazione fenotipica, la differenza di fitness e l'ereditarietà: sostenere che entrambe le entità – quelle di livello inferiore e quelle di livello superiore – evolvono, vuole dire affermare che entrambe soddisfano questi tre requisiti. Pertanto, si ha uno scenario in cui si verificano simultaneamente differenze di fitness a due livelli. Vediamo quali sono i modi in cui si relazionano questi elementi nelle parti e nel gruppo. Ci sono casi in cui il valore di un carattere qualunque in un collettivo è dato dalla media dei caratteri delle sue parti: si tratta di aggregati di parti più semplici quale, ad esempio, la barriera corallina. In questi casi, la frequenza di un certo carattere nelle parti che lo compongono influenza direttamente l'espressione di quel carattere nel gruppo: ad esempio, in alcuni modelli di selezione di gruppo, si è solito riferirsi all'espressione genica di un carattere come alla media della frequenza del gene nel gruppo. In altri casi, invece, il carattere del gruppo non è espressione diretta di quello delle parti: è questo che definisce il gruppo come qualcosa di più di un aggregato di parti. Questa è dunque la concezione della selezione multi-livello come teorizzata da Okasha.

Per quanto riguarda la riproduzione e la differenza di fitness, si possono verificare diverse situazioni¹⁸⁵. Innanzitutto, vi può essere il caso in cui la riproduzione delle parti e quella dell'insieme procedono di pari passo: è il caso della replicazione dei cromosomi e delle cellule. La replicazione dei cromosomi avviene durante ogni ciclo cellulare: ogni volta che una cellula si riproduce, infatti, l'intero genoma deve essere duplicato per poter essere trasmesso alla progenie. Pertanto, vi sono tante replicazioni di cromosomi quante di cellule. Poi vi possono essere casi in cui la replicazione delle parti e quella del tutto non sono sincronizzate: ad esempio, i mitocondri si dividono più volte durante la vita di una cellula. In effetti, i mitocondri sono organelli semiautonomi in quanto hanno la capacità di dividersi per scissione binaria, indipendentemente dalla replicazione cellulare.

¹⁸³ P. Godfrey-Smith (2008).

¹⁸⁴ S. Okasha (2006), p. 47 e segg.

¹⁸⁵ S. Okasha (2006), p. 50 e segg.

Quando, come in quest'ultimo caso, la riproduzione non è sincronizzata, i diversi tipi di parti possono variare nel corso del ciclo vitale di un gruppo, proprio grazie alle differenze nei loro tempi di sopravvivenza e riproduzione.

I tipi di riproduzione dei collettivi possono variare enormemente: innanzitutto, si possono riprodurre per via asessuata, ossia per fissione o generando dei propagoli (aploidi o diploidi). Oppure possono produrre delle spore che poi si uniscono tramite riproduzione sessuata. Tutti questi tipi di riproduzione si ritrovano in natura nelle entità collettive. Per fare un esempio, si prenda il caso dell'ameba *Dictyostelium*, che è formata dall'aggregazione di un elevato numero di amebe unicellulari. Tale organismo, in condizioni ambientali favorevoli presenta una riproduzione asessuata: tuttavia, in assenza di cibo esso è in grado di riprodursi sessualmente. In tal modo, produce una forma aggregata (dunque un organismo multicellulare) di nome *dipseudoplasmodio*, che assomiglia ad una lumaca: esso si sposta alla ricerca di un ambiente più ricco di cibo. Allorché trova un ambiente adatto, esso dà origine al corpo fruttifero, che produce delle spore che, germinando, danno origine a nuove amebe: a questo punto, il ciclo vitale riprende da uno stadio unicellulare.

Vediamo, infine, qual è la relazione tra la fitness ai due differenti livelli¹⁸⁶. La fitness di una parte di livello inferiore è data dalla quantità di progenie che essa lascia. La fitness del gruppo, invece, può essere definita in due modi: innanzitutto essa può essere data dalla media delle fitness delle sue parti. Il gruppo con una fitness maggiore, allora, è quello che ha il più gran numero di parti con una elevata fitness: questo è il caso dei gruppi di aggregati. Nel caso di veri gruppi, invece, la fitness di gruppo sarà il numero di gruppi che esso produce come progenie: in questo caso, non necessariamente il gruppo con le parti che lasciano una progenie in numero superiore avrà una fitness di gruppo maggiore, ossia si riprodurrà di più. Questi sono i collettivi integrati, quali ad esempio i metazoi. Per fare un esempio, un organismo multicellulare è meglio adattato di un altro quando si riproduce di più di quest'ultimo, non quando le sue cellule si riproducono di più. Vi è dunque differenza riproduttiva sia a livello cellulare che a livello di organismo, ma le due non sono sempre legate in maniera diretta.

¹⁸⁶ S. Okasha (2006), p. 53 e segg.

Per Okasha, vi sono quindi due tipi di selezione multi-livello. Il primo è quello in cui la fitness delle parti influenza direttamente quella del gruppo: possiamo definirla “selezione multi-livello 1” (MLS1). Nel secondo caso, invece, la fitness di gruppo è emergente: si tratta della “selezione multi-livello 2” (MLS2)¹⁸⁷. Possiamo anche dire che in MLS1 non vi sono proprietà emergenti¹⁸⁸. Quest’ultimo caso è ciò che si verifica al termine di una transizione evolutiva. Nella transizione si passa MLS1 a MLS2. L’idea che vi sia un trasferimento di fitness è in effetti cruciale per le transizioni evolutive¹⁸⁹. Per fare un esempio, pensiamo all’organismo multicellulare: esso è composto da differenti cellule, ma quando si vuole contare il suo successo riproduttivo si conta la progenie dell’organismo nel suo complesso e non quella delle singole cellule. Ad esempio, se un organismo riproducendosi dà luogo ad altri due organismi, la fitness totale non è data dalla somma della fitness di tutte le cellule presenti in entrambi gli organismi; è semplicemente due.

Bisogna, però, fare attenzione perché non tutti i tipi di selezione di gruppo sono delle vere e proprie selezioni multilivello. In effetti, allorché si ha a che fare con meri aggregati, è difficile stabilire se essi producano una progenie collettiva. Non è facile, cioè, dire se si tratta di collettivi che producono altri collettivi e se si ha quindi una vera e propria riproduzione. In mancanza di riproduzione, pertanto, viene meno uno dei criteri per essere veramente un’unità di selezione. Un esempio è dato dai funghi mucilluginosi, organismi protisti simili alle amebe. I funghi mucilluginosi possono essere del tipo cellulare o plasmoidale. Un esempio di funghi mucilluginosi cellulari sono gli Acrasiomiceti (*Acrasiomycota*), mentre un esempio di quelli plasmoidali sono i Mixomiceti (*Myxomycota*). In particolari condizioni ambientali, quando le disponibilità alimentari si riducono, questi funghi si aggregano tra loro formando una massa citoplasmatica, detta plasmodio. Durante il processo di aggregazione le cellule eliminano le proprie membrane cellulari divisorie, lasciando integri soltanto i nuclei: in tal modo, al termine del processo il plasmodio diventa una cellula plurinucleare, nella quale sono cioè presenti migliaia di nuclei indipendenti. La riproduzione avviene attraverso l’emissione di spore nell’ambiente circostante: tali spore danno poi origine ad un singolo fungo. Non è quindi certo che si possa

¹⁸⁷ Per un’analisi dettagliata del rapporto tra i due tipi di selezione: S. Okasha (2006).

¹⁸⁸ M. Haber (2008), p. 1117.

¹⁸⁹ Cfr. *infra* p. 80.

applicare l'ipotesi della selezione multilivello, laddove la riproduzione di un aggregato non dà origine ad un altro aggregato¹⁹⁰.

Altresì problematico è il concetto di ereditabilità. Si tratta di capire come bisogna intendere l'ereditarietà in MLS1 e MLS2. Prendiamo ad esempio il caso del calamaro gigante delle Hawaii, l'*Euprymna scolopes*. Si tratta di un mollusco cefalopode che vive in simbiosi obbligata con il batterio bioluminescente *Vibrio fischeri*¹⁹¹. Tale batterio è alloggiato in un apposito organo luminoso del mantello del calamaro ed è alimentato da quest'ultimo grazie ad una soluzione di zuccheri e amminoacidi. Grazie alla simbiosi con questo batterio, il calamaro può utilizzare il suo organo luminoso per nascondere la propria ombra: visto da sotto, infatti, esso proietta sul fondo la stessa quantità di luce che colpisce la parte superiore del proprio corpo, restando così nascosto alle sue possibili prede. Tale simbiosi presenta delle caratteristiche molto particolari, che rendono questo organismo un vero e proprio modello nello studio delle relazioni simbiotiche. In particolare, il batterio bioluminescente non si trasmette verticalmente: pertanto, appena nato il calamaro manca di questi batteri, così necessari alla sua sopravvivenza. Per questo motivo, si tratta di un caso difficilmente classificabile dal punto di vista della selezione multilivello. In effetti, si verifica senz'altro la MLS1: il batterio e il calamaro sono entrambi avvantaggiati dalla loro cooperazione e la fitness finale è direttamente influenzata dalla fitness dei due organismi. Tuttavia, non si verifica MLS2 in quanto il gruppo composto da calamaro e batterio, riproducendosi non dà luogo ad un'altra simbiosi di calamaro e batterio. Ognuno dei due partecipanti alla simbiosi, infatti, si riproduce in maniera autonoma. Quello che sembra mancare in Okasha, insomma, è il tentativo di integrare più livelli: con Okasha infatti, si ha l'impressione che la spiegazione venga sempre e solo ridotta ad un livello, che sia quello individuale o quello di gruppo. Inoltre, questo non getta luce sulle relazioni che ci sono tra gli individui che costituiscono un gruppo né tra i gruppi.

Ad un'analisi più attenta, la sintesi di Okasha si rivela problematica: il suo sembra piuttosto un tentativo di conciliare il selezionismo genico con un approccio gerarchico. Il suo taglio eccessivamente selezionista, cioè, tende ad escludere proprio i concetti più antiriduzionisti della teoria gerarchica. La selezione multi-livello

¹⁹⁰ S. Okasha (2006), p. 53 e segg.

¹⁹¹ P. Godfrey-Smith (2011).

dovrebbe implicare, in effetti, che la selezione che influenza l'evoluzione genetica non possa essere compresa esclusivamente a livello di geni, la qual cosa in Okasha non è così chiara. Pertanto, bisogna fare attenzione nel dire che la fitness passa a livello di gruppo, in quanto questo lascia intendere che i livelli inferiori spariscano: i geni, invece, continuano a evolvere, duplicarsi, divergere eccetera.

L'analisi di Okasha non è però esente da altri problemi. Ad esempio, un'altra difficoltà concettuale è che, in alcuni casi, la selezione di gruppo favorisce la diffusione di un determinato carattere in tutti i membri del gruppo, non di un carattere del gruppo: è il caso già citato del comportamento altruista. Questo significa che la selezione multi-livello come presentata da Okasha può spiegare la frequenza di un certo carattere nei membri un gruppo, ma non la nascita di veri e propri caratteri di gruppo¹⁹²: è ad esempio il caso dello sviluppo della membrana cellulare nelle transizioni verso la pluricellularità.

Un'altra problematica è legata alla nozione di causalità: in effetti, per stabilire di quale tipo di selezione multilivello si tratta, è necessario stabilire quale tipo di causalità si instaura tra la fitness delle parti e quella del gruppo¹⁹³. Se si tratta di una causalità diretta, siamo in presenza di MLS1, se invece si tratta di causalità indiretta siamo in presenza di MLS2. Uno scenario multilivello implica la covarianza a più di un livello del rapporto fitness-carattere: nella MLS1, il rapporto di covarianza è diretto, mentre in MLS2 è indiretto. In alcuni casi, l'aumento di fitness potrebbe essere un effetto secondario della selezione ad un altro livello. L'analisi del rapporto di causalità fra la fitness delle parti e quella dell'insieme implica altri due problemi filosoficamente piuttosto rilevanti. Il primo è quello del riduzionismo: si tratta di capire se la selezione a livello superiore può essere riducibile a quella a livello inferiore. L'altro è invece quello di comprendere se e in che modo la fitness di gruppo possa influenzare quella delle parti: insomma, se l'insorgere di un carattere collettivo influenzi la fitness delle parti. Prendiamo il caso del calamaro gigante delle Hawaii e della sua relazione simbiotica con *Vibrio Fischeri*: quest'ultimo viene accuratamente selezionato dal calamaro, il quale, inoltre, ogni mattina rigetta circa il 90% dei batteri, per ingerirli nuovamente. Per questo, solo i batteri meglio adattati restano nel calamaro, da cui ricevono cibo e protezione. Allo stesso tempo, la fitness

¹⁹² S. Okasha (2004).

¹⁹³ S. Okasha (2006), p. 76 e segg.

del batterio e quella del calamaro si influenzano a vicenda. In questo, e in altri casi di relazioni simbiotiche, è difficile stabilire un nesso di causa-effetto tra la fitness delle parti e quella del tutto, giacché si influenzano a vicenda.

Il secondo modello di selezione multi-livello è invece quello di Lewontin, che prende ad esempio il topo *Mus musculus*¹⁹⁴, in cui la selezione agisce a tre livelli. Per comprendere la trasmissione di un tratto, infatti, bisogna tenere in conto il livello genetico, dell'organismo e della popolazione. L'85% della popolazione del *Mus musculus* è portatrice dell'allele *t*: ciò vuol dire che la selezione genetica favorisce il tratto *t*. Tuttavia, i maschi portatori di *t* sono sterili: in tal modo, la selezione che agisce a livello dell'organismo contribuisce a ridurre la diffusione dell'allele *t*. Si crea così un equilibrio a livello della popolazione. Vi è dunque una segregazione che porta ad una selezione a livello genico, che a sua volta causa una sterilità dell'organismo, che infine agisce a livello di popolazione in quanto può influenzarne la fitness e addirittura causarne l'estinzione. Si tratta di un esempio di selezione multilivello più concreto, più attinente a quello che veramente accade in natura. Nella descrizione di Lewontin, infatti, vengono considerati non solo i due livelli del gene e del fenotipo, ma anche quello della popolazione: per questo, sembra un modello di selezione multi-livello più adeguato di quello proposto da Okasha, che risulta eccessivamente semplificato per adattarsi alle entità biologiche.

Un'altra descrizione della selezione multi-livello è quella fatta da Godfrey-Smith¹⁹⁵: si tratta dell'idea che la struttura della popolazione conta per la selezione naturale. La selezione naturale agisce in effetti su sistemi composti da più livelli, e per questo una spiegazione che si focalizzi ad un solo livello risulta parziale. Godfrey-Smith considera la spiegazione multi-livello come una spiegazione che debba tenere in conto i vari livelli simultaneamente, senza cercare di ridurre i fenomeni ad un livello fondamentale. Anche quando si attribuisce la fitness alle entità di livello inferiore, in effetti, bisogna sempre tenere conto del contesto¹⁹⁶. Oppure si può attribuire la fitness al gruppo: in tal caso, la fitness di ogni individuo influenza quella degli altri. Vi sono tuttavia eccezioni a questo schema lineare di corrispondenza uno-a-uno della fitness dei membri di un gruppo. Ad esempio, nel caso degli insetti sociali, dove alcuni membri sono sterili: nelle api, ad esempio, la

¹⁹⁴ R. Lewontin (1970), p. 14.

¹⁹⁵ P. Godfrey-Smith (2008).

¹⁹⁶ P. Godfrey-Smith (2008).

fitness della regina avrà un'influenza su quella dell'ape operaia, ma non viceversa, essendo quest'ultima sterile. Nelle popolazioni, quindi, le relazioni tra la fitness degli individui ad esse appartenenti sono molto più complesse. Possiamo quindi dire che vi sono due strutture di popolazione: quella in cui l'influenza tra la fitness dei membri è transitiva e quella in cui non lo è. Godfrey-Smith chiama la prima popolazioni strutturate in gruppi (*group-structured populations*) e la seconda popolazioni a struttura di vicinanza (*neighbor-structured populations*)¹⁹⁷. La struttura della popolazione conta per la selezione naturale, dunque, proprio perché quest'ultima agisce sulla popolazione in modo diverso a seconda di come questa è strutturata. Proprio l'incapacità di dare conto di popolazione con la struttura complessa, quali quelle degli insetti sociali, è una delle problematiche che affligge la teoria della selezione multi-livello. Essa sembra dare conto esclusivamente della selezione che agisce su gruppi i cui membri hanno un rapporto simmetrico.

Nonostante le difficoltà concettuali, il dibattito sulla selezione multi-livello ha il merito di aver contribuito ad una visione dell'evoluzione per selezione naturale più articolata di quella di Darwin. La selezione agendo a vari livelli contribuisce a mantenere la struttura gerarchica degli esseri viventi. Bisogna però evitare di cadere in una nuova forma di riduzionismo che, attribuendo alla selezione naturale l'origine della novità, cerca di spiegare tutti i livelli come riconducibili ad un solo. I molti quesiti sollevati dalla teoria multi-livello porterebbero in effetti a considerare il livello genetico come quello a cui si operano i cambiamenti e la cui selezione influenza la struttura della popolazione stessa¹⁹⁸. Il merito della selezione multi-livello è insomma quello di aver fornito un quadro concettuale utile per pensare la struttura gerarchica delle entità naturali all'interno della teoria dell'evoluzione per selezione naturale.

2. L'origine della gerarchia delle entità biologiche

La gerarchia delle entità biologiche pone dunque dei problemi filosofici. Di particolare interesse è il problema di come la selezione che agisce a livelli inferiori

¹⁹⁷ P. Godfrey-Smith (2008)

¹⁹⁸ A. Gardner (2015), p. 312.

non distrugga la coesione a livello superiore: ad esempio, come è possibile la formazione di un organismo multicellulare, nel quale le cellule continuano a evolvere, senza che la pressione della selezione naturale a livello cellulare infici il normale funzionamento dell'organismo. Questo è particolarmente studiato nel dibattito sulle transizioni evolutive, che sono un risultato della selezione multi-livello¹⁹⁹. Ciò implica, inoltre, chiedersi se la complessità sia il risultato della selezione naturale.

L'evoluzione dell'organizzazione gerarchica

Già la biologa Lynn Margulis negli anni '70 ipotizzò che le cellule eucariote si fossero originate da un fenomeno di simbiosi a partire da cellule procariote²⁰⁰. In seguito, Leo Buss negli anni '80 sostenne che la storia della vita è la storia di transizioni tra diversi livelli di selezione²⁰¹. Ogni livello si forma a seguito dell'organizzazione delle entità di livello superiore, che formano un gruppo che va per l'appunto a costituire un nuovo livello di selezione. Quando si verifica una transizione nel livello di selezione, muta il rapporto fra le entità di livello superiore e quelle di livello inferiore, che stabiliscono una nuova forma di cooperazione. La gerarchia nasce dunque da questo tipo di organizzazione, nella quale ogni unità di selezione di livello inferiore è selezionata da alcune caratteristiche delle unità di livello superiore. Ad esempio, la suddivisione e la replicazione delle cellule è influenzata dai processi di differenziazione somatica. La caratteristica del nuovo livello di selezione è che tale unità è stabile e interagisce con l'ambiente come un tutto. Pertanto, per Buss la vita è organizzata gerarchicamente perché ogni unità di selezione, una volta che si è formata come tale, può a sua volta dare origine ad un'altra unità di selezione a livello superiore. Non solo l'organismo è un'unità di selezione, ma comprende molte altre unità di selezione organizzate gerarchicamente²⁰².

¹⁹⁹ Ad esempio R.E. Michod (1999); S. Okasha (2006), p. 56 e segg; B. Calcott, K. Sterelny (2011); E. Szathmáry (2015).

²⁰⁰ L. Margulis (1970).

²⁰¹ L. Buss (1987), pp. 171 e segg.

²⁰² L. Buss (1987), pp. 176: "Organisms, in this view, are not only units of selection in themselves but are also composed of many other hierarchically arranged units of selection."

La storia dell'evoluzione per selezione naturale è la storia di una serie di transizioni successive. Probabilmente, la vita è iniziata con una molecola semplice, la quale era in grado di replicarsi. In seguito, un gruppo di molecole ha dato origine ad un'entità maggiore, in grado anch'essa di replicarsi. In seguito, tale entità è diventata il nuovo livello di selezione e, allo stesso tempo, la condizione di esistenza delle entità a livello inferiore. Questo schema concettuale si applica a molte entità esistenti in natura, dalle più semplici, quali le cellule, fino a quelle composte da molte parti, quali gli organismi pluricellulari o le specie. In tal modo, si dà conto dell'esistenza di questa varietà dei viventi presente in natura alla luce dell'evoluzione per selezione naturale²⁰³.

Quello che possiamo dire della concezione di Buss è che egli considera la gerarchia come un fatto meramente evolutivo. L'evoluzione dell'individuo biologico fa sì che esso si organizzi in modo gerarchico. Lo schema concettuale in cui comprendere la gerarchia, dunque, è quello dell'evoluzione per selezione naturale: la pressione della selezione naturale e la spinta evolutiva sono le forze che organizzano la vita in modo gerarchico. La risposta alla domanda "perché la vita è gerarchica?" è pertanto che la selezione tende a creare unità di livello superiore. Ad esempio, le unità di livello inferiore potrebbero spinte e unirsi al fine di sfruttare meglio le risorse dell'ambiente. Per garantire, però, la sopravvivenza di questa nuova entità, è necessario ridurre la variabilità interna. Il legame necessario tra l'evoluzione e la gerarchia risulta però difficile da verificare: il fatto che le entità biologiche siano evolute in modo gerarchico.

Altra cosa da notare nella tesi di Buss è che egli parla dell'evoluzione dell'individualità intendendo con individuo l'organismo pluricellulare. Quest'ultimo sarebbe emerso per l'appunto attraverso una transizione, che per via dell'azione della selezione naturale rende un gruppo di cellule una nuova entità. Essi sono, d'altronde, gli unici individui che la teoria di Darwin prendeva in considerazione: questi, quando

²⁰³ L. Buss (1987), pp. 188 "Units of selection have arisen throughout the history of life. Life presumably began as self-replicating molecules. In this era selection was necessarily on molecules; individuals, populations, species, and higher taxa are strained concepts here. Self-replicating molecules later became associated in self-replicating complexes. In this subsequent era selection must have acted on the individual components, bounded only by that which threatened the complex, that is, bounded only by the selection on the complex. Still later, self-replicating complexes of molecules became associated into cells, and later yet, into multicellular individuals, populations, and species."

parlava di individuo, si riferiva all'organismo, giacché gli pareva l'unico essere vivente sul quale agisse la selezione naturale.

In ogni caso, il merito di Buss è quello di aver portato alla luce l'importanza della struttura gerarchica nella teoria dell'evoluzione e nella definizione dell'individualità biologica. Egli è convinto che uno degli obiettivi della Sintesi Moderna debba essere proprio quello di tenere in considerazione la struttura gerarchica della teoria dell'evoluzione.

Le transizioni evolutive

L'idea dell'organizzazione gerarchica della natura è stata esplorata nella moderna biologia attraverso la nozione di *transizioni evolutive*²⁰⁴: termine che indica, appunto, lo sviluppo di un nuovo essere vivente a partire da un aggregato di entità individuali – originariamente autonome – sotto la spinta della selezione naturale²⁰⁵. Si tratta di spiegare la formazione di un individuo a partire da un gruppo, un insieme di individui: come, cioè, alcuni collettivi divengono degli individui e mantengono la loro individualità e identità attraverso il tempo. È necessario, in particolare, spiegare perché la selezione a livello inferiore non distrugge la formazione di unità a livello superiore.

Una transizione può dunque essere definita come un processo nel corso del quale diversi individui si raggruppano in un collettivo, il quale al termine del processo diventa una potenziale unità di fitness²⁰⁶. La selezione multilivello sembra quindi l'ipotesi più plausibile per spiegare il fenomeno delle transizioni evolutive all'interno dell'evoluzione per selezione naturale. Nella prima fase della transizione si avrà dunque un aggregato la cui fitness è data dalla somma delle fitness dei suoi elementi (MLS1). In seguito, tale collettivo assume una sua fitness propria, che tramette poi alla sua progenie (MLS2). Questa è l'interpretazione delle transizioni

²⁰⁴ J. Maynard Smith, E. Szathmáry (1995).

²⁰⁵ J. Maynard-Smith, E. Szathmáry (1995), p. 227: “[...] entities that where capable of independent replication before the transition can replicate only as a part of a larger whole after it.”. P. Huneman (2013), p. 144: “A transition is, in general, the process by which a set of independent basic individuals becomes an individual that is composed of some of the former and is also somehow autonomous, especially with respect to reproduction.”.

²⁰⁶ P. Huneman (2013), p. 143.

evolutive fornita da Okasha, secondo il quale tale fenomeno è un esempio di selezione multi-livello²⁰⁷.

Un esempio di transizione evolutiva è l'RNA polimerasi²⁰⁸. L'RNA polimerasi è un enzima che catalizza la sintesi di un filamento di RNA. Si tratta di un fenomeno di altruismo: durante questo processo, infatti, le molecole di RNA si riproducono più lentamente: pertanto, le molecole di RNA che non codificano questo enzima – le molecole di RNA egoiste potremmo dire – si replicano più in fretta. È necessario, dunque, capire in che modo si sia sviluppato questo meccanismo: si tratta di un caso particolare che fa parte del problema più generale di comprendere come si siano sviluppati i comportamenti altruistici. Un'ipotesi di come si sia evoluto l'RNA polimerasi è la seguente: immaginiamo un gruppo di molecole di RNA che si siano unite. In tal caso, anche se all'interno del gruppo sono avvantaggiate le molecole egoiste, fra i gruppi sarebbero state favorite quelle con la nascita di meccanismi che sono alla base delle principali transizioni evolutive.

Il tema delle transizioni evolutive è stato consacrato dal libro di Maynard Smith e Szathmáry *Major Evolutionary Transitions*²⁰⁹: scopo del libro è appunto analizzare quali sono stati le maggiori transizioni nella storia evolutiva. Le principali transizioni che si sono verificate nel corso dell'evoluzione sono otto: innanzitutto, vi è il passaggio da una singola molecola ad un gruppo di molecole, che sono in grado di replicarsi come un tutto. Poi vi è la nascita dei cromosomi a partire da un insieme di replicatori autonomi; a seguire, troviamo l'evoluzione dell'RNA nel DNA. Troviamo poi il passaggio dalle cellule procariote a quelle eucariote, dalla riproduzione asessuata a quella sessuata, dai singoli individui alle colonie e, da ultimo, dai gruppi di primati alle società umane. Per riassumere, la nascita dei cromosomi, degli eucarioti, della riproduzione sessuata, degli organismi pluricellulari e dei gruppi sociali sono le principali tappe nella storia della complessità della vita: si tratta di tappe non solo logicamente ma anche cronologicamente successive.

Si tratta di transizioni molto differenti fra loro, accumulate principalmente da una caratteristica: all'origine della transizione vi è una cooperazione tra entità che, sotto la pressione della selezione naturale, si uniscono per formare un'unità integrata.

²⁰⁷ S. Okasha (2006), p. 218 e segg.

²⁰⁸ S. Okasha (2004).

²⁰⁹ J. Maynard Smith, E. Szathmáry (1995).

Le transizioni, cioè, possono essere spiegate in termini di vantaggio selettivo immediato per i replicatori²¹⁰. È stato ad esempio dimostrato che gli organismi unicellulari primordiali possedevano tutti i meccanismi che gli permettevano di unirsi in risposta ad alcuni stimoli ambientali: si tratta dei meccanismi di adesione cellulare, di morte cellulare programmata e di comunicazione intercellulare, che sono indispensabili per la formazione di un organismo multicellulare.

Allorché le entità si uniscono fra loro, si verifica un accrescimento della dimensione: pertanto, l'aumento della dimensione può essere considerato uno (ma non l'unico) dei segnali di aumento della complessità²¹¹. Si forma così un tutto integrato: un insieme le cui parti sono mutuamente dipendenti l'una dall'altra e allo stesso tempo chiaramente distinte dall'esterno e che collaborano per mantenere la coesione del gruppo. L'integrazione tra le entità aumenta allorché i benefici derivanti dalla cooperazione superano, in termini evolutivi, quelli derivanti dai suoi costi. La cooperazione è, dunque, alla base della transizione evolutiva ed è favorita proprio dalla selezione. L'importanza della cooperazione nelle dinamiche evolutive è tale che anche l'origine della multicellularità appare riconducibile ad essa²¹². In effetti, è proprio lo sviluppo della cooperazione che permette il passaggio della fitness da un livello inferiore (in cui vi è solo il costo) ad un livello superiore (in cui vi è un beneficio)²¹³.

L'integrazione, però, non basta a far sì che avvenga la transizione: il ruolo della riproduzione è altresì cruciale²¹⁴. Un individuo, infatti, è tale se si riproduce in maniera unitaria, dando luogo ad un'entità che gli è simile. Quello che si verifica durante una transizione evolutiva è che un'entità che era in precedenza capace di riprodursi in maniera autonoma, non è più in grado di farlo e si replica solamente

²¹⁰ J. Maynard Smith, E. Szathmáry (1995), p. 8: "The transitions must be explained in terms of immediate selective advantage to individual replicators".

²¹¹ Anche se un aumento della taglia non implica necessariamente un aumento di complessità: basti pensare ai mammiferi, tra i quali i più grandi non sono sempre i più complessi. La complessità, inoltre, è difficile da definire. J. Maynard Smith, E. Szathmáry (1995).

²¹² R.E. Michod (1999), J. Dupré, M. O'Malley (2009), D.C. Queller, J.E. Strassmann (2009).

²¹³ R.E. Michod (2007).

²¹⁴ P. Godfrey-Smith in Calcott, Sterelny (2011), p. 18: "Reproduction is tied to individuality: reproduction is making a new individual, while growth is making more of the same.". L'autore ha sottolineato l'importanza della riproduzione nella nascita dell'individualità in vari articoli: P. Godfrey-Smith in Calcott, Sterelny (2011), p. 70: "What is reproduction? We might give an initial analysis by saying that reproduction involves (i) the production of a new individual, (ii) of the same general kind as other members of the population, (iii) primarily via the causal role of particular pre-existing individuals in the population.". P. Godfrey-Smith (2009).

come una parte dell'entità maggiore di cui fa parte. Ad esempio, è il caso dei batteri che sono diventati parte di una cellula eucariote: alcune cellule procariote sono state fagocitate in un'altra cellula, di cui son divenuti poi parte integrante come mitocondri o cloroplasti. Una volta avvenuta la transizione, mitocondri e cloroplasti sono incapaci di una replicazione autonoma, indipendente dalle cellule di cui fanno parte. Un'altra caratteristica di queste transizioni è, dunque, la loro irreversibilità: ciò si verifica perché le entità, una volta unite, perdono la capacità di replicarsi in modo autonomo. Ad esempio, un mitocondrio non è più in grado di replicarsi al di fuori della cellula, così come un'ape operaia non è in grado di fondare una colonia; inoltre, un mammifero che si riproduce per via sessuata non è più in grado di riprodursi per partenogenesi. Tuttavia, l'irreversibilità non è assoluta: non è un fattore necessario alla nascita alla transizione, ma si verifica unicamente come conseguenza contingente. Inoltre, sostenere che la transizione è irreversibile non è sufficiente a spiegare come il nuovo individuo possa mantenersi²¹⁵.

Un altro carattere delle transizioni è la divisione del lavoro, che serve a favorire una specializzazione. Ad esempio, inizialmente l'acido nucleico fungeva da materiale genetico e da enzima; oggi, invece, la gran parte degli enzimi sono proteine²¹⁶.

In particolare, a seguito della transizione si diversificano le cellule somatiche da quelle germinali. Tale separazione serve anche a contrastare la presenza di possibili disertori. In particolare, è necessario verificare che non vi siano degli "imbroglianti" (*cheaters*) ossia delle entità che si sono aggregate solo per avere dei vantaggi individuali, agendo in tal modo in maniera egoistica per averne un immediato beneficio in termini evolutivi. Pertanto, una volta avvenuta la transizione, si instaurano nel nuovo individuo dei meccanismi che sono in grado di reprimere i conflitti evolutivi a livello inferiore. Non è chiaro quale sia l'ordine causale: se cioè la cooperazione genera il meccanismo di controllo dei conflitti o viceversa²¹⁷. In effetti, la selezione che agisce sulle entità sottostanti non deve normalmente minare

²¹⁵ J. Maynard Smith, E. Szathmáry (1995), p. 9.

²¹⁶ J. Maynard Smith, E. Szathmáry (1995), p. 227.

²¹⁷ R.E. Michod (1999), p. 135: "Because cooperation reduces fitness of lower-level units while increasing fitness of higher-level units, it drives the transition to a new higher level unit".

la coesione a livello superiore²¹⁸. Bisogna, cioè, sopprimere la naturale tendenza delle entità a livello inferiore a competere tra loro: i tratta di quella che Godfrey-Smith definisce “de-darwinizzazione”. Solo grazie alla messa in atto di questi meccanismi repressivi può emergere una fitness di gruppo, che permette al gruppo di configurarsi come un nuovo individuo. La mediazione dei conflitti, dunque, aumenta l’ereditabilità della fitness al nuovo livello, riducendo allo stesso tempo la possibilità di comportamenti egoistici a livello inferiore²¹⁹. Un esempio di questo tipo di meccanismo è la meiosi: essa serve a tenere sotto controllo la possibile “tendenza egoista” del gene, assicurando ad ogni allele la stessa identica probabilità di sopravvivenza attraverso il nuovo gamete²²⁰.

Il mantenimento dell’individualità si verifica, dunque, anche grazie allo sviluppo di un simile meccanismo di controllo, che impedisca alle parti di lavorare per il proprio profitto a scapito del gruppo. In effetti, poiché vivere in gruppo può essere vantaggioso ma ha dei costi, il rischio è che le entità si uniscano unicamente per trarne vantaggio: in tal caso, però, il gruppo così formatosi non avrebbe molte possibilità di sopravvivere.

L’emergenza della cooperazione, l’integrazione, la riproduzione unitaria, l’irreversibilità e la regolazione dei conflitti sono i caratteri principali che permettono quindi la nascita di un nuovo individuo da un gruppo di individui. Ciò che definisce quest’ultimo, in effetti, è proprio la sua integrazione funzionale, ossia la capacità delle sue parti di cooperare per la sopravvivenza dell’insieme²²¹. Tutte queste caratteristiche si ritrovano però in maniera diversificata nei vari tipi di transizioni elencati sopra²²².

²¹⁸ P. Godfrey-Smith (2009), p. 122: “Their independent evolutionary activities are curtailed, constrained, or suppressed by what is happening at the higher level – a partial “de-Darwinizing” of the lower-level entities.”

²¹⁹ R.E. Michod (1999).

²²⁰ R.E. Michod (2009), p. 8.

²²¹ S. Okasha: “[...] the point of calling something an evolutionary individual (or organism) is to stress that it is functionally integrated, that is, its constituent parts work for the good of the whole.” In Calcott, Sterelny (2011), p. 55. R.E. Michod (1999), p. 32: “Two issues are central to the creation of a new unit of selection- promoting cooperation among the lower-level units in the functioning of the group, while at the same time finding ways of mitigating the inherent tendency of the lower-level units to compete with one another through their frequency-dependent effects”.

²²² Cfr. *supra* p. 80 e segg.

L'interesse dello studio delle transizioni evolutive è, innanzitutto, quello di convalidare la validità del concetto di “riproduttore”²²³. Possiamo vedere che il concetto di riproduttore permette di spiegare le transizioni evolutive. In effetti, esso consente di spiegare le transizioni evolutive come un evento in tre tappe: lo sviluppo, l'evoluzione e la nascita di meccanismi codificanti. Una spiegazione delle transizioni evolutive basata unicamente sul concetto di replicatore, infatti, sembra implicare che la formazione di un nuovo individuo coincida necessariamente con la formazione di un nuovo livello di riproduzione. Questa visione non è in grado di dare conto dei meccanismi che favoriscono la cooperazione, la nascita di meccanismi di soppressione dei conflitti. La concezione dei riproduttori, invece, fa sì che si possa pensare alla nascita di un nuovo livello di selezione in cui i riproduttori divengono poi delle nuove unità di eredità: questo permette al nuovo livello di non essere distrutto dalla selezione a livello inferiore. Il sistema di metilazione del DNA è un esempio di riproduttore: si moltiplica con un trasferimento di eredità materiale, conferendo alle nuove entità la capacità di svilupparsi²²⁴. Grazie al passaggio di materiale ereditario che questo tipo di moltiplicazione implica, si possono verificare delle differenze di eredità che si traducono in delle differenze di fitness: per questo, il riproduttore rappresenta la vera unità di evoluzione. Le transizioni evolutive rappresentano dunque il passaggio dall'eredità limitata dei replicatori a quella illimitata dei riproduttori, i quali, utilizzando un meccanismo modulare, sono in grado di riprodursi in un'infinità di modi²²⁵. Il concetto di “riproduttore”, insomma, permette di vedere le transizioni come un fenomeno che avviene in più tappe, superando così il dualismo tra interattore e replicatore. Nell'ambito del dibattito sull'individuo in biologia, tale concezione aiuta a comprendere la natura relazionale che deve necessariamente essere compresa in una definizione di individuo biologico che voglia davvero rendere conto della pratica della biologia.

Il secondo vantaggio è che le transizioni evolutive possono essere utilizzate come modello per ipotizzare l'origine della pluricellularità.

La nascita della pluricellularità: due modelli a confronto

²²³ Cfr. *supra* p. 60 e segg.

²²⁴ J. Griesemer (2000), p. 68

²²⁵ S. Caianiello (2016).

Sebbene l'analisi delle transizioni evolutive proposta da Maynard-Smith e Szatmary si applichi a entità molto differenti tra loro, essa è stata soprattutto utilizzata per ipotizzare come sia avvenuta la nascita della multicellularità a partire dall'aggregazione di individui monocellulari²²⁶: si tratta di un fenomeno di particolare interesse, giacché l'evoluzione della multicellularità a partire da cellule procariote ha in effetti rappresentato una delle trasformazioni più significative della storia della vita. L'organismo multicellulare è in grado di avere una maggiore variabilità, che gli permette di fronteggiare la pressione evolutiva e di sopravvivere anche in un ambiente ostile, sviluppando sempre nuove strategie. I benefici dell'aumento di taglia e della maggiore specializzazione funzionale sono i fattori che sembrano concorrere maggiormente alla formazione di un individuo multicellulare²²⁷. L'evoluzione della multicellularità sembra dunque rappresentare, almeno in certi ambienti, un vantaggio a livello evolutivo.

Lo studio della nascita di un organismo multicellulare da uno unicellulare permette un'analisi più generale delle transizioni evolutive e dei meccanismi attraverso cui una transizione evolutiva si origina e si mantiene²²⁸. Sebbene questo evento pare si sia ripetuto più volte nel corso della storia della vita²²⁹, le ricostruzioni di come ciò possa essere avvenuto sono meramente ipotetiche. Le principali ipotesi sull'origine della multicellularità sono due: la prima ritiene che l'organismo multicellulare si sia originato dalla fusione di più organismi unicellulari, mentre la seconda lo considera originatosi da un organismo unicellulare che si è diviso (come nella riproduzione per partenogenesi)²³⁰.

In base alla prima ipotesi, alcuni organismi unicellulari si sono uniti per formare un organismo composto di più cellule e molto più complesso, in grado di riprodursi come un tutto. La multicellularità sarebbe, cioè, il frutto di una transizione

²²⁶ R.E. Michod, D. Roze (2001), R.E. Michod (2007).

²²⁷ R.K. Grosberg, R.R. Strathmann (2007), p. 621.

²²⁸ R.K. Grosberg, R.R. Strathmann (2007), p. 624.

²²⁹ R.K. Grosberg, R.R. Strathmann (2007), p. 622-623: "History has often repeated itself: Multicellular organisms independently originated at least 25 times from unicellular ancestors (Figure 1) (Bonner 1998, 2000; Buss 1987; Carroll 2001; Cavalier-Smith 1991; Kaiser 2001; Maynard Smith & Szathmary 1995; Medina et al. 2003). Multicellularity appears to have originated once for the Metazoa (King 2004), but multiple times (with secondary losses) in plants, fungi, and the Eubacteria (Bonner 2000, Kaiser 2001, Kirk 1998, Medina et al. 2003, Shapiro 1998). Indeed, multicellular organisms continue to evolve from unicellular ancestors (Boraas et al. 1998), and sometimes continue to revert to a unicellular state"

²³⁰ J.T. Bonner (1998).

evolutiva. Per mettere alla prova questa ipotesi sono state studiate le alghe della specie *Volvox*²³¹. Si tratta di un organismo unicellulare e coloniale, in grado di effettuare sia la riproduzione asessuata che quella sessuata: quando c'è abbondanza di cibo, esso si riproduce per gemmazione, mentre quando vi è scarsità di cibo, esso produce – attraverso una riproduzione sessuata – degli zigoti in grado di restare a lungo quiescenti, sopravvivendo a prolungati periodi di scarsità di cibo. Quest'alga raccoglie nutrienti nei fondali durante la notte, per poi nuotare in acque più superficiali durante il giorno. L'intera colonia si muove utilizzando i flagelli dei suoi membri. Le colonie presentano differenti dimensioni e gradi di organizzazione: ad un estremo troviamo *Gonium Pectorale*, che presenta una scarsa differenziazione tra le sue parti componenti, che mantengono, inoltre, la capacità di riprodursi autonomamente. La più evoluta è invece *Volvox Carteri*, che presenta un alto grado di specializzazione delle sue parti: ad esempio, alcune parti perdono la capacità di muoversi, mentre altre si specializzano in tale attività; altre ancora, invece, si specializzano nella riproduzione, divenendo per l'appunto delle cellule germinali e distinguendosi da quelle somatiche, prive di tale caratteristica. In particolare, essa presenta una suddivisione tra gli organismi addetti alla riproduzione e quelli che non lo sono. Si è così potuto verificare che alcune colonie di alghe hanno subito una transizione evolutiva: hanno raggiunto un grado di integrazione, una divisione del lavoro e una specializzazione sempre crescente delle parti che le hanno rese un singolo individuo. Qualcosa di analogo potrebbe essere avvenuto all'origine della multicellularità²³².

Un'altra delle ipotesi consiste nel sostenere che si tratti di un'unica cellula che si è divisa, per dar luogo ad un aggregato di cellule: ossia, che l'organismo multicellulare sia il risultato di un singolo zigote che, dividendosi, dà origine ad una proliferazione di cellule. Durante la proliferazione poi, le cellule sviluppano delle mutazioni, tra le quali le più favorevoli sono mantenute mentre quelle potenzialmente letali sono soppresse. Si tratta di un modello di sviluppo della multicellularità alternativo a quello che la vede come il risultato di un'aggregazione di parti differenti tra loro: alcuni esperimenti possono addirittura permettere di ricostruire quelli che si ipotizzano essere stati gli stadi cruciali del passaggio dall'unicellularità alla multicellularità. Ad esempio, analizzando il lievito

²³¹ R.E. Michod (1999, 2005, 2007).

²³² S. De Monte, P.B. Rainey (2014).

unicellulare *Saccharomyces cerevisiae*²³³ si può osservare che in determinate condizioni ambientali le cellule tendono ad aggregarsi fra loro, creando rapidamente degli ammassi. Essi presentano un carattere multicellulare nuovo: analizzando i caratteri che contraddistinguono gli ammassi si può concludere che non si tratta semplicemente di aggregati di cellule unicellulari ma di veri e propri individui pluricellulari che hanno sviluppato dei caratteri innovativi.

Saccharomyces cerevisiae è un organismo multicellulare appartenente ad una famiglia di lieviti che si riproduce per gemmazione. Ponendo a coltura una popolazione di tale cellule e facendola moltiplicare, si è potuto osservare che alcune cellule si erano suddivise fino a formare dei fenotipi a forma di fiocchi di neve, composti da più cellule. Tali nuovi organismi pluricellulari presentano un vantaggio adattativo che ne favorisce la sopravvivenza rispetto a quelli unicellulari. Inoltre, tale aggregato presenta dei caratteri nuovi, giacché la cooperazione e la suddivisione del lavoro consentono di sviluppare nuove funzioni²³⁴. Tale fenomeno è portato avanti in modo ordinato e regolato e richiede un consumo di energia, ma generalmente porta a un vantaggio durante il ciclo vitale dell'organismo: per tale motivo, l'apoptosi è anche definita da alcuni *morte altruista* o *morte pulita*. Si tratta di un fenomeno altruistico che dimostra la presenza di una fitness di gruppo. Durante lo sviluppo ontogenetico, si verificano diversi casi di apoptosi: ad esempio, l'embrione umano presenta all'origine mani e piedi "palmati", ma a seguito di un processo di apoptosi delle cellule che costituiscono le membrane interdigitali le dita si differenziano. Per questo, si può ugualmente immaginare che qualcosa di analogo sia avvenuto a livello filogenetico. All'origine della multicellularità, l'apoptosi avrebbe creato degli spazi all'interno dell'ammasso che permettono lo sviluppo di propagoli. Un propagolo è un elemento che serve alla riproduzione, giacché consente di trasmettere il materiale ereditario alla generazione successiva. La comparsa dei propagoli, dunque, è un analogo della differenziazione delle cellule germinali e somatiche che si deve essere verificata nell'organismo multicellulare primordiale. Questo è un fattore molto importante, in quanto spiegherebbe perché lo sviluppo ontogenetico di un organismo multicellulare passa per uno stadio unicellulare (definito *bottleneck*). È importante notare che lo sviluppo dei propagoli si verifica esclusivamente in questo modello,

²³³ W. C. Ratcliff, R. F. Denison, M. Borrello, M. Travisano (2012).

²³⁴ L'apoptosi, o morte cellulare programmata, è uno dei meccanismi emergenti.

mentre nella prima ipotesi non si verifica nulla di analogo e la differenziazione germa-soma è raggiunta esclusivamente attraverso la ripartizione dei compiti.

Secondo questa ipotesi, quindi, i tratti pluricellulari emergono come conseguenza della selezione tra le parti dell'aggregato. In pratica, si sono osservati dei caratteri che indicano lo spostamento della selezione dalla singola cellula agli individui pluricellulari. In questo modello di sviluppo della multicellularità, il rischio di conflitti è potenzialmente ridotto, in quanto le cellule hanno inizialmente tutte lo stesso corredo genetico. L'evoluzione dell'organismo multicellulare diventa in tal modo un esempio paradigmatico di come un individuo possa integrarsi in un nuovo individuo di livello superiore

Sebbene, dunque, non si possa provare quale sia il modello più appropriato a descrivere l'emergenza della multicellularità, le transizioni evolutive rappresentano comunque un meccanismo estremamente importante per dare conto di alcuni fenomeni biologici. In particolare, il merito nell'analisi di Maynard-Smith e Szathmari è di aver spostato l'attenzione della biologia evolutiva dall'organismo ad una varietà di altre entità, le quali avevano ricevuto fino a quel momento una scarsa attenzione da parte della biologia evolutiva. La ricerca dell'unità di selezione si focalizzava sulle differenze tra gli organismi individuali, analizzandoli in scale temporali relativamente ristrette²³⁵. Tuttavia, l'organismo (quello multicellulare in particolare) non è che una delle forme di vita e non è l'unico su cui agisce la selezione naturale. L'importanza dei gruppi e il ridimensionamento del ruolo dell'organismo in biologia, in verità, erano stati già sottolineati, sia da Dawkins che dai sostenitori della selezione di gruppo²³⁶. Lo studio delle transizioni evolutive non fa che confermare questa importanza e rendere sistematica la riflessione sul rapporto tra gruppi e individui. Ecco perché lo studio delle transizioni evolutive sembra rappresentare un punto di svolta nella riflessione filosofica sullo statuto delle entità biologiche: esse permettono di spiegare i fenomeni della cooperazione e dell'altruismo, così diffusi in natura, quadro dell'evoluzione per selezione naturale. L'organismo multicellulare rappresenta dunque un nuovo individuo, giacché rispetta

²³⁵ B. Calcott, K. Sterelny (2011), p. 5. "Our tendency to think of the organism as one of the levels in the hierarchy of life does not stand up to scrutiny. We find prokaryotic organisms, eukaryotic assemblages, multicellular eukaryotes, and even organismal colonies". D.C. Queller (1997), p. 18.

²³⁶ R. Dawkins, L. Buss (1987), J.C. Williams (1966), J. Wilson (1999).

i criteri proposti per l'individualità²³⁷. Nell'organismo multicellulare, le parti sono mantenute insieme da questa relazione di dipendenza reciproca della fitness delle parti e del tutto. Esso è composto di parti – quali cellule e tessuti – che interagiscono tra loro per mantenere la coesione del tutto: e l'interazione tra le parti dell'organismo è più forte che con entità che non ne fanno parte (tutto ciò che fa parte dell'ambiente, ad esempio)²³⁸.

Resta tuttavia vago il come e perché avvengano esattamente queste transizioni: ad esempio, resta da spiegare perché non tutti gli organismi unicellulari hanno dato origine a degli organismi pluricellulari, pur presentando questi ultimi dei vantaggi adattativi. Inoltre, quelle elencate dagli autori di *Major Transitions in Evolution* sono, per l'appunto, le principali transizioni che si sono verificate, ma non è chiaro se esse si verificano ancora o a quali fenomeni constatabili in natura sia tutt'ora possibile applicare tale schema. In effetti, gli autori si limitano a sostenere che nel corso della storia evolutiva si sono verificati tali eventi – denominati “transizioni” – i quali presentano tutti qualcosa in comune. L'analisi delle transizioni evolutive ha dato dunque luogo negli anni a vari dibattiti, sulla selezione multi-livello, sulle unità di selezione, sulla divisione del lavoro, sul ruolo della selezione e così via. Inoltre, l'idea della gerarchia pone un problema ontologico, e per questo necessita di essere concettualizzata²³⁹. Se infatti l'idea che la biologia sia organizzata gerarchicamente può essere di senso comune, manca una sua concettualizzazione²⁴⁰. È necessario comprendere innanzitutto che tipo di gerarchia presenta il mondo naturale, se una gerarchia di entità contenute le une nelle altre, come una matryoska, oppure un altro tipo di gerarchia in cui le entità di livello superiore non contengono necessariamente le entità di livello superiore²⁴¹. In questa parte invece ci occuperemo dell'analisi di gruppi e individui in biologia, concetti necessari per una definizione della gerarchia, attraverso degli esempi tratti dalla biologia evolutiva.

²³⁷ Cfr. *supra* cap. 1 per i criteri di individualità.

²³⁸ P. Huneman (2014).

²³⁹ S. Okasha (2011), p. 53.

²⁴⁰ S. Okasha (2011), p. 55: “Commonplace though this observation is, it is unclear exactly how the biological hierarchy should be conceptualized. Is the biological hierarchy strictly nested, or does it permit overlapping? What determines the hierarchical level that a given biological unit occupies? What biological relation(s) bind(s) the smaller biological units into larger units? Moreover, it is unclear whether there is a single hierarchy, subsuming all biological units.”

²⁴¹ La definizione di gerarchia verrà affrontata nell'ultima parte. Cfr. *infra* cap. 6.

3. Gruppi e individui in biologia

La scoperta della selezione multilivello implica delle difficoltà nel definire la natura ontologica delle entità che fanno parte della gerarchia della natura. In particolare, essa porta a domandarsi quale sia il vero individuo in biologia. Geni, cellule, tessuti, organismi e specie possono tutti essere contati come unità di selezione: pertanto, è legittimo chiedersi quale sia il concetto di individuo più idoneo a definire una tale varietà di individui. Il fenomeno delle transizioni evolutive sembra, pertanto, porre una difficoltà alla definizione di individuo biologico: quest'ultimo non sarebbe in effetti un concetto univoco, ma piuttosto suscettibile di applicarsi a diverse entità, anche molto differenti fra loro. In particolare, gli studi sulle transizioni evolutive hanno mostrato che si possono applicare le stesse categorie sia ai gruppi che agli individui. In effetti, un'entità può essere considerata come individuo in un contesto e come gruppo in un altro: basti pensare alle cellule di un organismo o alle api di un alveare. Il confine tra individuo e gruppo di individui diviene molto labile e difficilmente concettualizzabile. Vediamo innanzitutto in che modo si può definire l'individuo biologico a partire dalla teoria dell'evoluzione per selezione naturale.

Unità di selezione e individuo biologico

Per superare le difficoltà legate all'identificazione percettiva o di senso comune dell'individuo biologico ci si può basare sulla teoria dell'evoluzione per selezione naturale. Un caso paradigmatico per comprendere le difficoltà di un'individuazione di senso comune, prevalentemente percettiva, è quello di *Botryllus schlosseri*. *Botryllus schlosseri* è una creatura affascinante che ha dato luogo negli ultimi anni a innumerevoli ricerche²⁴². Appartenente alla famiglia degli urocordati, è un'ascidia coloniale composta da zooidi di pochi millimetri aggregati in gruppi e disposti in cerchio intorno ad un'apertura cloacale. Essi assumono una conformazione a fiore o a stella; la loro colorazione è variabile. Il ciclo di vita di tale creatura comincia con uno stadio di larva, che si impianta e si moltiplica attraverso la riproduzione asessuata; a questo punto, gli zooidi geneticamente identici formano

²⁴² C. Ainsworth (2006).

una colonia che assume la tipica forma a stella. In questa fase del suo sviluppo, la colonia produce dei gameti e si riproduce in maniera sessuata, generando le larve che danno vita ad un nuovo ciclo. La sua riproduzione alterna dunque una fase sessuata con una asessuata.

Botryllus possiede delle caratteristiche affascinanti che lo rendono al centro di molta parte del dibattito sull'individuo in biologia: esso è infatti caratterizzato da un'alta specializzazione funzionale, per cui gli zooidi (tutti geneticamente identici) non possono sopravvivere indipendentemente gli uni dagli altri; inoltre, esso possiede la barriera di Weismann.

Inoltre, allorché due colonie provano a fondersi fra loro, Botryllus presenta anche un elevato “senso di sé”: detto altrimenti, esso è in grado di riconoscere i consanguinei, favorendo una fusione con essi ed evitando invece di essere fagocitato da colonie troppo differenti. In sostanza, Botryllus sembra avere un meccanismo che gli permette di distinguere il sé dal non sé. In questo caso, il senso comune ha difficoltà a stabilire se si tratta di un individuo singolo o piuttosto di una colonia di individui: in effetti, a prima vista, esso sembra un unico individuo, piuttosto somigliante a un fiore. Ad un'analisi più dettagliata, esso si rivela invece essere una colonia: tuttavia, la forte integrazione fra i suoi zooidi, nonché la presenza della barriera di Weismann lo avvicinano quanto mai ad un organismo, facendo nuovamente propendere per l'ipotesi dell'individuo unico. Per questo, per stabilire se Botryllus è un individuo o una colonia, è necessaria una teoria che definisca con esattezza i caratteri di un individuo biologico: ad esempio, la teoria dell'evoluzione per selezione naturale.

Secondo la TESN, un individuo biologico non è altro che l'individuo evolutivo, cioè quell'entità che è in grado di evolvere per selezione naturale²⁴³.
L'equazione

$$\textit{Individuo biologico} = \textit{Individuo evolutivo} = \textit{Unità di selezione}$$

è raramente messa in discussione²⁴⁴; piuttosto, essa è in genere data per assodata nel dibattito sulla definizione di individuo biologico. Semplificando, si può dire che poiché sono le teorie a dirci cosa conta come individuo e poiché la biologia ha una

²⁴³ Hull, D. (1980), p. 315: “Even though biologists disagree about which entity possess the necessary characteristics to be selected, even though they disagree whether these entities must be structural of functional wholes, they agree that they must be individuals.”.

²⁴⁴ T. Pradeu (2008, 2010)

sola teoria, la teoria dell'evoluzione per selezione naturale, sono le entità designate da questa teoria a contare come individui biologici. Per trovare l'individuo biologico è dunque necessario individuare l'unità di selezione. In tal modo, si è creata un'equivalenza tra individuo biologico e unità di selezione che porta ad una fusione tra due quesiti: cosa conta come individuo biologico e qual è l'unità su cui agisce la selezione naturale. Sebbene, dunque, il dibattito sull'individuo biologico sia successivo a quello per l'unità di selezione, essi sono in parte venuti a sovrapporsi.

L'identificazione dell'individuo biologico con l'unità di selezione, però, presenta dei problemi: innanzitutto, nessuna risposta univoca è stata ancora fornita alla domanda su quale sia in natura l'unità di selezione. Pertanto, ancora più difficoltoso risulta rispondere alla domanda sull'individuo biologico. Differenti risposte alla domanda sull'unità di selezione implicheranno differenti concezioni dell'individuo biologico. A seconda se si considera il gene, l'organismo o la specie come unità di selezione, cambierà la concezione di individuo biologico. Inoltre, come abbiamo visto²⁴⁵, la selezione agisce a più livelli della gerarchia naturale e questo accentua le difficoltà nel definire cosa conta come individuo.

Un altro problema è dato da un vizio di circolarità che tale ipotesi implica: in effetti, trovare gli individui è necessario al biologo per poter contare. Solo sapendo cosa conta come "uno" il biologo potrà contare, ad esempio, la progenie di un organismo per calcolarne la fitness. Senza sapere cosa conta come individuo, dunque, è impossibile stabilire la fitness. Tuttavia, senza fitness non si può stabilire cosa conta come unità di selezione; e – se accettiamo l'equivalenza tra individuo biologico e unità di selezione – neanche cosa conta come individuo in biologia. La circolarità sta proprio nel fatto che per sapere qual è l'unità di selezione abbiamo bisogno di sapere cos'è un individuo biologico e per sapere cos'è un individuo biologico abbiamo bisogno di sapere qual è l'unità di selezione.

Per questo, la definizione di individuo biologico come unità di selezione ha bisogno di essere ulteriormente chiarita; in particolare, alla luce del fatto che vi sono unità di selezione a più livelli. La concezione dell'individuo biologico come unità di selezione ha portato ad una definizione di individuo evolutivo, come quell'entità che è caratterizzata da variazione, differenza di fitness e eredità. La nostra ricerca di una

²⁴⁵ Cfr. *supra* p. 69 e segg.

definizione della gerarchia di individui biologici prende dunque il via dall'analisi dell'individuo evolutivo, per due motivi principali. Innanzitutto, buona parte della letteratura sulla questione dell'individuo biologico parte da questa definizione di base secondo cui l'individuo in biologia è l'individuo evolutivo. In secondo luogo, anche la gerarchia biologica viene ritenuta un prodotto della selezione naturale. Per questo, considerare la gerarchia di individui evolutivi è un lavoro preliminare necessario per arrivare ad una concettualizzazione più generale della nozione di gerarchia in biologia.

Individui darwiniani

Tra i più dibattuti esempi di individualità evolutiva, possiamo citare quello di Peter Godfrey-Smith²⁴⁶: egli definisce i criteri secondo cui un'entità è un individuo darwiniano, ossia un individuo evolutivo. Tali criteri servono a distinguere i meri aggregati dagli individui: solo i collettivi che si riproducono come un tutto possono, infatti, essere considerati come degli individui. Per distinguere quali aggregati di entità formano un individuo darwiniano, l'autore propone di analizzare la presenza dei tre caratteri: si tratta della variazione, dell'eredità, e delle differenze nel successo riproduttivo. Si tratta dei tre caratteri necessari all'evoluzione per selezione naturale stabiliti da Lewontin: la loro presenza in determinate entità ci permetterà di stabilire se esse sono individui e in quale misura. Per questo, Godfrey-Smith definisce "individui darwiniani" tutte quelle entità che rispettano tali criteri: esse formano delle "popolazioni darwiniane". In generale, quello che è cruciale perché un'entità sia un individuo darwiniano è la presenza della riproduzione: per questo, è necessario innanzitutto distinguere in quale caso siamo di fronte ad una vera e propria riproduzione e in quale piuttosto si tratta di un accrescimento. Esistono tra tipi di riproduzione: innanzitutto, vi sono entità che presentano una "riproduzione semplice", quali, ad esempio, i batteri unicellulari. Vi sono poi entità che presentano una riproduzione "a ponteggio": è il caso, ad esempio, dei geni e dei cromosomi di un organismo multicellulare, che si riproducono solo come parte dell'organismo multicellulare. Infine, quando un'entità si riproduce e contiene a sua volta delle entità

²⁴⁶ P. Godfrey-Smith (2008, 2009, 2011, 2011, 2013).

che si riproducono anch'esse, è definita “riproduttore collettivo”: come avviene nel caso dell'organismo multicellulare.

Una volta stabilito di quale tipo di riproduttore si tratta, si utilizzeranno dei criteri che permettano di stabilire se tale entità è un individuo oppure no. I criteri sono il *bottleneck*, la specializzazione riproduttiva e l'integrazione d'insieme. Si tratta di criteri oggettivi che possono permettere di classificare anche i casi più problematici, in particolare i casi di riproduzione collettiva. Per stabilire l'individualità di entità quali una mandria di bufali o una colonia di api bisogna, infatti, utilizzare dei criteri oggettivi per sapere se siamo di fronte ad una vera e propria riproduzione.

Il termine *bottleneck*, letteralmente “collo di bottiglia”, indica un fenomeno in base al quale il passaggio alla generazione successiva è preceduto da una fase unicellulare. Per semplificare, indica la nascita di un individuo multicellulare a partire da una cellula uovo. Se lo utilizziamo come criterio di individualità evolutiva, possiamo dire che un individuo biologico è tanto più individuato quanto più la sua vita inizia in uno stadio di poche cellule, se non addirittura unicellulare. La separazione tra cellule germinali e somatiche²⁴⁷, poi, è il secondo criterio di individualità darwiniana: più essa è alta, più un'entità è un individuo biologico. Nell'organismo multicellulare, in effetti, troviamo questo carattere al massimo grado: in essi, solo una piccola porzione di cellule dà vita al nuovo organismo. La stessa cosa si verifica nelle colonie di insetti sociali. Il terzo concetto, quello di integrazione d'insieme, è piuttosto vago: esso include la divisione del lavoro, la dipendenza fra le parti e il mantenimento di confini con l'esterno.

La presenza di questi tre criteri permette di distinguere i casi in cui si verifica la riproduzione da quelli in cui vi è solo accrescimento. In presenza di questi criteri – *bottleneck*, separazione germa-soma e integrazione d'insieme – un'entità collettiva può essere definita come un individuo darwiniano. Questi tre criteri possono venire in gradi: sulla base di essi l'autore propone uno schema di individui, a seconda di quanto essi soddisfino i criteri in una scala da 0 a 1. Tali criteri, inoltre, non devono necessariamente essere presenti insieme: tuttavia, più essi sono presenti, più l'entità in questione sarà un individuo darwiniano. Il migliore individuo darwiniano sarà

²⁴⁷ Cfr. *supra* p. 24.

dunque quello che soddisfa pienamente tutti e tre i criteri. Guardando tutte le entità che si replicano, troveremo che vi sono dei gruppi di entità che mancano di tutti e tre i criteri, e non sono dunque degli individui: è il caso della mandria di bufali, che non presenta né un'integrazione d'insieme, né una specializzazione riproduttiva, né tanto meno si origina passando da uno stadio unicellulare. Abbiamo poi entità che soddisfano i tre criteri solo in parte: ad esempio, *Volvox Carteri* presenta una distinzione tra cellule somatiche e germinali, come pure un *bottleneck* all'inizio della sua vita. Tuttavia, essa non ha un alto grado di integrazione d'insieme. Vi è poi l'organismo multicellulare vertebrato, che soddisfa al massimo grado questi criteri: si tratta dell'individuo paradigmatico. Tutti gli individui, dunque, si trovano in questo continuum, tra un grado zero di individualità (la mandria di bufali) e l'individuo paradigmatico (l'organismo multicellulare). Nell'ipotesi di Godfrey-Smith, gli individui paradigmatici formano una linea genetica continua, in cui le generazioni sono separate da una fase di *bottleneck*: essi costituiscono delle popolazioni darwiniane. Varie entità possono dunque essere definite degli individui biologici, ma tutti in grado differente: ci sono cose che sono "più individui biologici" di altre. Questa concettualizzazione permette di pensare alcuni casi problematici – in particolare quelli delle simbiosi e degli insetti sociali – all'interno del paradigma della biologia evolutiva. Esso mostra, in effetti, come la nozione di individualità evolutiva non solo è multilivello, ma viene per gradi.

A partire dalla definizione di individuo darwiniano, si cercherà di dare conto dell'esistenza della gerarchia biologica, per cercare di comprendere come il fatto di essere organizzate in livelli è proprio delle unità di selezione, nonché degli individui biologici in generale. Attraverso un esempio tratto dalla pratica della scienza, ossia quello del cancro, si cercherà di risolvere questi problemi teorici accennati qui: il riduzionismo fra i livelli di selezione, il legame tra gerarchia ed evoluzione e il pluralismo sulle entità biologiche.

PARTE II

GERARCHIA EVOLUTIVA E CANCRO

Capitolo 3: La biologia del cancro

Il cancro è una patologia complessa che implica la distruzione dei molteplici livelli di organizzazione dell'organismo multicellulare. Si tratta di una patologia che si origina all'interno dello stesso organismo, e che è in grado di comprometterne il normale funzionamento: le pagine che seguono cercheranno di mettere in luce le problematiche insorte nello spiegare origine e sviluppo di questa patologia, al fine di comprendere quale sia il quadro epistemologicamente più utile per cercare di spiegare questo fenomeno.

1. La cellula

L'analisi della struttura e della funzione della cellula è necessaria al fine di introdurre il cancro come patologia di origine cellulare. Vedremo poi che non tutte le interpretazioni del fenomeno cancerogeno sono d'accordo nel sostenere un'origine esclusivamente cellulare del cancro; tuttavia, comprendere le dinamiche di sviluppo e replicazione delle cellule permette di cogliere meglio i meccanismi all'origine del cancro.

Struttura e funzioni

La cellula è considerata l'unità di base della vita: tutti gli esseri viventi sono composti da una o più cellule. L'evoluzione dei grandi organismi multicellulari è dipesa proprio dalla capacità delle cellule di esprimere la loro informazione ereditaria in modo diverso, nonché di cooperare e funzionare collettivamente²⁴⁸. Nel corpo umano sono presenti più di 200 tipi di cellule, assemblate in una varietà di tessuti: epiteliale, connettivo, muscolare, nervoso. Alcune di queste cellule sono diploidi, mentre altre sono aploidi, cioè hanno solo la metà del materiale genetico: si tratta

²⁴⁸ Cfr. *supra* p. 80 e segg.

delle germinali (ossia le cellule spermatiche e le cellule uovo) che contribuiscono alla riproduzione²⁴⁹.

Le cellule viventi attuali sono composte prevalentemente da grandi polipeptidi (le proteine), acidi ribonucleici (RNA) e acidi deossiribonucleici (DNA). Le proteine sono costituite da una serie di 20 amminoacidi, mentre le molecole di RNA e DNA contengono quattro tipi di nucleotidi ciascuna e sono pertanto detti polinucleotidi. I polipeptidi hanno elevate capacità catalitiche competendo con le molecole circostanti e sono in grado di replicarsi in modo fedele, grazie all'accoppiamento complementare delle basi nucleotidiche che li compongono. Consideriamo, ad esempio, la molecola di RNA: essa contiene le basi uracile (U), adenina (A), citosina (C) e guanina (G). In tale molecola, le basi si accoppiano sempre in modo complementare: U con A e G con C. Pertanto, nella fase di replicazione la molecola originale funge da stampo per creare una catena nucleotidica complementare, la quale a sua volta formerà nuovamente la catena originale. Lo scopo dell'RNA all'interno di una cellula è dirigere la sintesi proteica. Per fare ciò, essa utilizza il codice genetico: codice mediante il quale un polinucleotide specifica la sequenza degli amminoacidi che compongono una proteina. Il codice genetico stabilisce il modo in cui una sequenza di nucleotidi di un gene è tradotta nella sequenza di amminoacidi; ciascuna tripletta di nucleotidi, chiamata *codone*, specifica un amminoacido. Il DNA svolge una funzione di conservazione del patrimonio genetico, garantendo stabilità grazie alla sua struttura a doppia elica.

Le cellule sono poi circondate da una membrana plasmatica, che isola l'RNA dall'ambiente esterno: questa membrana si è evoluta per consentire che qualunque proteina prodotta dall'RNA rimanga utilizzabile da tale molecola. Essa consente, cioè, una compartimentazione capace di contenere le proteine fabbricate da una certa molecola di RNA, rendendole così accessibili solo all'RNA che le ha generate. La membrana cellulare è composta da fosfolipidi; al suo interno, essa è piena di acqua. L'acqua è infatti la sostanza più abbondante nelle cellule e corrisponde al 90% del suo peso.

²⁴⁹ L'analisi che segue è tratta da A. Bruce et al (1991) e C. Starr, C.A. Evers, L. Starr (2014).

Una cellula trae il suo nutrimento dall'ambiente esterno, rilasciando energia: questo spiega il suo ordine e la sua organizzazione interna. Si tratta di un sistema termodinamicamente aperto. L'energia viene prodotta dalle cellule vegetali utilizzando le radiazioni elettromagnetiche del sole; quella animale invece trae la sua energia nutrendosi di tali molecole energetiche, la produzione di energia avviene attraverso le molecole di ATP, vere e proprie monete energetiche utilizzate poi dalla cellula per avviare reazioni biosintetiche. Nelle cellule vegetali, invece, la trasformazione dell'energia solare in sostanze organiche è la fotosintesi clorofilliana.

Dai procarioti agli eucarioti

Esistono due tipi di cellule: procariote ed eucariote. Le cellule procariote hanno una struttura più semplice, e sono prive di un nucleo ben definito: esse hanno tuttavia una biochimica versatile e complessa, in quanto sono in grado di effettuare i processi di glicolisi, respirazione e fotosintesi. La glicolisi è uno dei processi base del metabolismo e consiste nella degradazione dello zucchero in assenza di ossigeno. La fotosintesi è il processo attraverso cui l'energia radiante del sole guida la conversione di CO₂ in composti organici. La cellula procariote può raggiungere una certa complessità: ne sono un esempio gli unicellulari noti come protisti: fra essi il *Didinium*, un ciliato carnivoro che possiede un corpo globulare di circa 150 µm, circondato da due frange di ciglia, che è in grado di fagocitare altri protozoi grazie alle strutture del citoscheletro²⁵⁰.

Le cellule eucariote, invece, sono più grandi e complesse di quelle procariote: esse hanno un DNA racchiuso in un nucleo. Il passaggio dalla cellula procariote a quella eucariote è una delle transizioni evolutive che ha caratterizzato la storia della vita. Il modo in cui questo passaggio possa essere avvenuto è spiegato dalla *teoria simbiotica*²⁵¹. In base a tale ipotesi, le cellule procariote, inizialmente libere, sono state fagocitate da un'altra cellula, con la quale hanno stabilito una relazione di simbiosi. Il motivo per cui le cellule procarioti furono spinte a diventare parte di una cellula più grande fu probabilmente l'aumento di ossigeno: essendo batteri anaerobi, la loro unica possibilità di sopravvivenza divenne a quel punto la simbiosi con dei batteri aerobi. D'altronde, l'acquisizione dei mitocondri da parte degli eucarioti

²⁵⁰ A. Bruce et al (1991), p. 26.

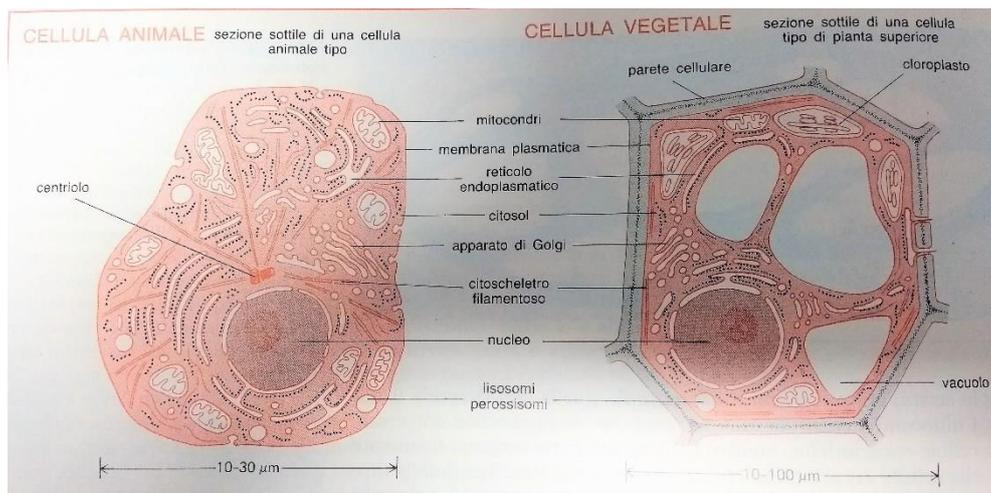
²⁵¹ L. Margulis (1970).

dev'essere stata una tappa cruciale del loro successo. Questo spiegherebbe la nascita della cellula eucariote: i discendenti delle cellule procariote fagocitate sono oggi mitocondri e cloroplasti. A seguito della fusione, si sono verificati quei fenomeni di cooperazione, divisione del lavoro e organizzazione che caratterizzano le transizioni evolutive²⁵². Lo stesso *Didinium* rappresenta un modello di come una cellula procariote possa aver ingerito altre cellule, che sono andate poi a formare gli organelli della nuova cellula eucariote²⁵³.

In una cellula eucariote, il nucleo è separato dal citoplasma da un involucro, costituito da due membrane: il nucleo contiene il DNA cromosomico sotto forma di fibre di cromatina. Aperture dette *pori nucleari* consentono la comunicazione con l'esterno. All'interno del citoplasma si trovano organelli quali i mitocondri o i cloroplasti (solo nelle cellule vegetali): essi sono molto simili a degli organismi procarioti che vivono liberi. Ad esempio, il mitocondrio è in grado di svolgere una funzione ossidativa (ossia una respirazione) che non avviene in nessun'altra parte della cellula. La cellula eucariote, inoltre, possiede una serie di membrane interne, che consentono di mantenere un rapporto superficie-volume altrettanto vantaggioso che quello della cellula procariote. Tra i vari compartimenti intercellulari, ricordiamo il *reticolo endoplasmatico* e l'*apparato di Golgi*; altre membrane circondano i lisosomi – vescicole che permettono la digestione intracellulare – e i perossisomi – vescicole deputate alla degradazione dell'ossigeno. Il rimanente compartimento del citoplasma viene chiamato *citosol*. La cellula eucariote possiede un citoscheletro: esso dà alla cellula la sua forma, la sua capacità di muoversi, nonché la possibilità di controllare il movimento e l'organizzazione delle sue strutture interne. Nelle cellule eucariote, infine, c'è una quantità di DNA molto maggiore che in quelle procariote. La catena di DNA è avvolta a spirale: ciò è reso possibile dagli istoni, una proteina presente solo negli eucarioti.

²⁵² Cfr. *supra* p. 80 e segg.

²⁵³ A. Bruce et al (1991).



1 A. Bruce et al. (1991), p. 20

Le cellule di un organismo pluricellulare non presentano una separazione rigida, ma sono connesse da una trama relativamente labile di grandi molecole organiche, la *matrice extracellulare*. Essa è composta da una serie di macromolecole, che formano un reticolo organizzato, all'interno del quale le cellule possono migrare e interagire fra loro. Le cellule si legano alla matrice extracellulare tramite delle giunzioni dette *giunzioni cellula-matrice*; si legano invece tra loro mediante *giunzioni intercellulari* specializzate. Le giunzioni cellulari e la matrice extracellulare mantengono unite le cellule nei tessuti e negli organi maturi. Questo è particolarmente esemplificato dalle cellule che formano l'epitelio: la loro corretta disposizione è cruciale per l'evoluzione di un organismo pluricellulare complesso. L'epitelio svolge il ruolo che nelle singole cellule svolge la membrana, ossia di separare l'interno e l'esterno dell'organismo, consentendo una sopravvivenza di quest'ultimo in vari tipi di ambiente. La formazione dell'epitelio, insomma, esemplifica il modo in cui la collaborazione tra cellule forma un tessuto di grande importanza per la sopravvivenza stessa dell'organismo.

A livello dell'organismo pluricellulare si verifica una graduale diversificazione e specializzazione delle singole cellule. Le cellule di un organismo pluricellulare, infatti, si originano da un'unica cellula progenitrice. Esse si differenziano poi a tal punto che sembra incredibile che abbiano lo stesso patrimonio genetico: basti pensare a quanto sono diversi un neurone e un linfocita di uno stesso organismo. Per questo, si ipotizzò inizialmente che la differenziazione cellulare

dipendesse dal fatto che durante lo sviluppo le cellule perdono una parte dei loro geni: in realtà, essa dipende da vari fattori, tra cui la diversa espressione dei geni. Il controllo della trascrizione di specifici geni avviene attraverso delle proteine, che legano alcune sequenze di DNA. In tal modo, tali proteine possono attivare o disattivare alcuni geni.

Vediamo dunque in che modo avviene la diversificazione di forme e strutture delle cellule. Con la proliferazione cellulare che ha luogo durante l'ontogenesi, esse assumono via via strutture e funzioni diverse: durante lo sviluppo, cioè, ogni singola cellula viene incanalata in una *via metabolica (pathway)* differente, che stabilisce la sua conformazione e funzione finale. Lo sviluppo è quindi influenzato da tutta una serie di stati attraverso cui passa l'organismo, non è predeterminato ma presenta una componente fortemente aleatoria: esso non è influenzato solo dall'ambiente ma anche da una serie di eventi che si verificano nel corso dello sviluppo²⁵⁴.

Crescita e divisione delle cellule

Le cellule di un organismo complesso, quali i metazoi, si riproducono a velocità differenti. Alcune, ad esempio i neuroni, non si riproducono; altre, come quelle del fegato, si riproducono una volta l'anno o ogni due anni; mentre altre – ad esempio le cellule epiteliali dell'intestino – si riproducono più volte al giorno. Durante lo sviluppo embrionale, i programmi di divisione della cellula sono notevolmente complessi e possono essere definiti con precisione. In questa fase, la divisione cellulare è governata da un gioco reciproco di programmi autonomi a livello della cellula e di interazioni tra cellule. Anche nella fase adulta, una cellula di un organismo pluricellulare è governata da una complessa rete di controlli: basti pensare che per rimarginare una ferita superficiale si devono rigenerare una dozzina di tipi di cellule differenti.

Le cellule si riproducono duplicando il loro patrimonio genetico e poi dividendosi in due: in tal modo, da ogni cellula se ne generano due, geneticamente

²⁵⁴ A. Aranda-Anzaldo (2002), p. 68: "Individuation is possible because the elements of the embryonic system can organize responses according to the requirements of the specific developmental conditions that exist, rather than according to a rigidly determined plan. Yet, final individuation implies that all constituents of the organism (cells, tissues, organs) are structurally and functionally integrated into a single complex whole. Such an integration and organization must be respected and maintained during the organism's life if the organism is to survive."

identiche alla cellula di origine. Il ciclo di vita di una cellula eucariote si divide in quattro fasi. La prima fase è detta *primo intervallo* (o fase G_1), ed è la fase di accrescimento della cellula. Essa è seguita dalla *sintesi del DNA*: durante questa fase, la cellula duplica il DNA attraverso la divisione del nucleo. Vi è poi un *secondo intervallo* (o fase G_2), in cui viene verificato che il materiale genetico duplicato sia privo di errori. In assenza di errori prende avvio la quarta fase: si tratta della *mitosi*, durante la quale avviene la vera e propria replicazione della cellula: tale fase è molto breve rispetto alla durata della vita di una cellula.

La regolazione delle dimensioni delle cellule di un organismo nonché la velocità della crescita e della divisione cellulare dipende, tra le altre cose, dalle risorse presenti nell'ambiente. In caso di scarsità di risorse, infatti, la cellula riduce il numero di cellule figlie prodotte: in caso contrario, le cellule prodotte sarebbero via via più piccole, fino a non potersi più riprodurre. Ciò è dovuto al fatto che una cellula non può superare un certo punto del ciclo di divisione se raggiunge una determinata grandezza. Così, il ciclo cellulare è in grado di auto-regolarsi in base alle risorse disponibili. In ogni caso, la durata dei cicli cellulari dipende da eventi probabilistici: si è infatti osservata un'ampia variabilità della durata del ciclo anche in cellule geneticamente identiche. Una cellula che non ha i requisiti indispensabili per accrescersi resta nella fase di riposo, cioè in uno stato di non proliferazione. Questo può avvenire in risposta a degli stimoli ambientali o a seguito di un differenziamento terminale: ossia, quando la cellula ha terminato la sua attività proliferativa. Dopo un certo numero di divisioni, infatti, le cellule cessano di dividersi: questo fenomeno è detto *senescenza della cellula*. Il meccanismo per il quale la cellula entra in questa fase dopo un numero ben preciso di divisioni è ancora sconosciuto. Una delle ipotesi è che questo meccanismo sia stato sviluppato per proteggere l'organismo dal cancro; tuttavia, questa spiegazione è poco plausibile, giacché nel corso della sua vita la cellula va incontro ad un numero di divisioni (50) che sarebbe sufficiente a produrre un tumore anche di dimensioni considerevoli. In ogni caso, sembra comprovato che il fenomeno della quiescenza sia fortemente dipendente da fattori extracellulari.

Durante la fase iniziale dello sviluppo di un organismo, ossia la segmentazione, che è la fase che segue la fecondazione, la duplicazione delle cellule è molto più rapida. In effetti, la fecondazione avvia una serie sorprendentemente rapida di divisioni cellulari. Alcuni esperimenti hanno mostrato che, dopo la prima

divisione, che impiega 90 minuti, le 11 successive segmentazioni avvengono a intervalli di 30 minuti, cosicché in 72 ore vengono prodotto 4096 cellule²⁵⁵. Questo avviene perché nella cellula uova vi è un tale accumulo di materiale che il tempo di accrescimento della cellula è estremamente ridotto: perciò il ciclo cellulare si abbrevia. La divisione cellulare comporta modificazioni nei contatti tra le cellule: i contatti di adesione tra le cellule variano in continuazione durante il ciclo cellulare. Divisione e congiunzione sono due fenomeni strettamente legati tra loro: per uscire dallo stato di quiescenza, una cellula ha bisogno di un segnale che gli provenga dalla matrice extra-cellulare. Allo stesso tempo, senza i segnali di accrescimento, la cellula non è in grado di avviare la fase di divisione: i fattori di accrescimento, infatti, indeboliscono temporaneamente le adesioni tra la cellula e la parete cellulare. In alcuni tipi di animali, l'organismo adulto ha delle dimensioni fisse: una volta raggiunto lo stadio adulto, pertanto, le cellule dell'organismo cessano di proliferare. Nei vertebrati superiori, invece, le cellule continuano a proliferare anche nell'organismo adulto: mano a mano che i tessuti invecchiano, una parte delle loro cellule viene sostituita. Attraverso un meccanismo tanto complesso quanto delicato, le cellule vengono mantenute nel loro stato differenziato e continuamente rinnovate affinché non siano troppo vecchie o danneggiate: questo consente di mantenere l'organismo in questione in uno stato di salute ed equilibrio. Pertanto, nelle prime fasi dello sviluppo, il destino di ogni cellula è stabilito da un sistema regolativo altamente organizzato. Questo si può stabilire studiando i casi in cui lo sviluppo si verifichi in situazioni ambientali anomale: in tal caso, infatti, si possono studiare le conseguenze di uno sviluppo anomalo sul controllo della replicazione cellulare. Ad esempio, le cellule di un embrione si diversificano, dopo lo stadio di otto cellule, in base alle interazioni reciproche: pertanto l'identità di una cellula non è predefinita, ma dipende dalle fasi di sviluppo che essa ha attraversato. Lo stesso nucleo ha un comportamento che varia in base all'ambiente citoplasmatico in cui si trova. Ad esempio, si è osservato che quando il nucleo di una cellula differenziata viene trapiantato in una cellula uovo, la modalità di espressione dei geni muta. Pertanto, nonostante ogni cellula abbia un certo patrimonio genetico, l'espressione dei geni cambia a seconda dell'ambiente circostante. Conoscerne la composizione molecolare non è quindi sufficiente a stabilire l'identità di una cellula. In seguito alla

²⁵⁵ Si tratta di esperimenti effettuati sulla cellula uova di *Xenopus*, una cellula sferica di dimensioni eccezionalmente grandi. A. Bruce et al. (1991), p. 874.

determinazione, avviene poi la differenziazione, che è la specializzazione di carattere cellulare macroscopicamente evidente. Lo stato raggiunto viene definito *valore posizionale* della cellula.

Ad esempio, è stato notato come durante lo sviluppo si generino molte specie diverse di cellule dall'interazione tra pochi tipi cellulari. Il carattere finale di una cellula dipende quindi da una complessa sequenza di indicazioni che essa riceve durante lo sviluppo, che incanalano, in un certo senso, la cellula verso un tipo di sviluppo e non un altro. Una volta che una cellula ha raggiunto il suo stato differenziato, essa ha una memoria, che le consente di mantenere tale stato. La memoria cellulare presenta uno dei problemi più difficili della biologia molecolare. Durante lo sviluppo, la cellula sembra fare una serie di scelte alternative: dividersi o non dividersi, differenziarsi in un modo piuttosto che un altro e così via. Il comportamento istantaneo di una cellula dipende dalle scelte compiute dai suoi antenati nei cicli di divisione precedenti. “Qualunque ne sia la natura, i meccanismi che forniscono informazioni posizionali in un embrione animale agiscono generalmente soltanto su piccole regioni, o *campi morfogenetici*, dell'ordine di un millimetro di lunghezza (circa 100 diametri cellulari) o meno. Chiaramente c'è un limite al numero dei dettagli che si possono definire in uno spazio così piccolo. Per questa ragione fondamentale, la specificazione della posizione finale di una cellula deve essere costruita sommando sequenze di informazioni posizionali registrate in tempi diversi. La memoria cellulare, perciò, è decisiva per lo sviluppo degli animali grandi e complessi”²⁵⁶. Lo sviluppo è controllato da alcuni geni: tuttavia, esso non è riducibile ai geni di controllo. Infatti, perché lo sviluppo subisca una mutazione non è sufficiente che venga alterato uno dei geni di controllo. Prendiamo ad esempio, le mutazioni che possono verificarsi a carico del gene chiamato *lin-14*, che è il gene che regola la velocità dello sviluppo²⁵⁷: una stessa mutazione di questo gene può avere due effetti opposti – quali ritardare o accelerare lo sviluppo – a dimostrazione del fatto che le modificazioni dello sviluppo non dipendano in maniera deterministica da alcune modificazioni a livello genetico.

Per riassumere, i programmi di controllo che governano la divisione e il differenziamento cellulari sono estremamente complessi: in base agli input che ricevono dall'esterno, essi dirigono la cellula verso uno stadio preciso di sviluppo.

²⁵⁶ A. Bruce et al. (1991), p. 1092

²⁵⁷ A. Bruce et al. (1991), p. 1082.

Lo studio di questi programmi può darci informazioni per la comprensione dello sviluppo embrionale: tuttavia, esso non è sufficiente per comprendere appieno lo sviluppo di un organismo pluricellulare in tutta la sua complessità. Pertanto, forma struttura e funzioni di una cellula sono legate inscindibilmente al suo processo di sviluppo e al suo ambiente: non è possibile stabilirle a priori. Per questo, qualunque spiegazione dei fenomeni cellulari che si basi esclusivamente sul livello cellulare risulta insufficiente.

Negli organismi pluricellulari vi è una forte pressione selettiva che fa sì che le cellule crescano e si dividano il più velocemente possibile. Esistono tuttavia anche dei meccanismi di controllo che fanno in modo che la replicazione cellulare avvenga in modo ordinato al mantenimento della struttura coerente dell'organismo. Innanzitutto, per dividersi i vari tipi di cellule hanno bisogno di un fattore di accrescimento, ossia proteine altamente specifiche, presenti in quantità molto basse, che fungono da regolatori dei processi di divisione e differenziazione cellulare. Inoltre, la crescita e divisione delle cellule è regolata da alcuni geni, che effettuano sulle cellule una sorta di “controllo sociale”²⁵⁸: fanno in modo che nelle cellule non intervengano mutazioni che possono distruggerne l'integrazione sociale. La rottura di questi meccanismi di controllo è alla base di un fenomeno patologico: il cancro.

2. Il cancro

Nei paesi più ricchi e sviluppati, il cancro uccide circa una persona su cinque: la sfida che esso pone, tuttavia, non sta soltanto nel fatto che si tratti di una malattia ancora mortale. In effetti, cause e manifestazioni di questa patologia risultano ancora in parte sconosciute, il che rende più difficoltoso elaborare una strategia terapeutica che sia efficace in tutti i casi: sotto l'etichetta del cancro, infatti, si celano vari fenomeni piuttosto eterogenei fra loro²⁵⁹. Inoltre – e questo è il motivo per cui tale patologia verrà qui esplorata – dal punto di vista della biologia cellulare, ha un'importanza unica, giacché comporta un perturbamento profondo del normale

²⁵⁸ A. Bruce et al. (1991), p. 898.

²⁵⁹ M. Bertolaso (2016), p. 1: “Cancer is a multi-level and multi-causal phenomenon. It is also characterised by wild heterogeneity of effects, most strikingly affecting the same entities that take part

funzionamento delle cellule in un organismo pluricellulare: il cancro implica la distruzione della normale organizzazione gerarchica dei metazoi²⁶⁰. Per questo, analizzare tale patologia può essere utile per comprendere la struttura gerarchica delle entità biologiche.

Definizione e descrizione

Il termine “cancro” deriva dal greco e significa granchio: esso fu coniato per indicare una formazione di una massa anomala dalla caratteristica forma di granchio. Esso viene chiamato anche neoplasia²⁶¹ (sempre dal greco, significa “nuova formazione” o “nuova crescita”) o tumore maligno, per distinguerlo dal tumore benigno²⁶² ed è classificato in base al tessuto o organo in cui si sviluppa. Il cancro, o tumore maligno, è definito da due caratteristiche principali: una proliferazione cellulare anomala e la capacità di invadere organi e tessuti diversi da quello di origine. Sono queste caratteristiche che lo rendono difficile da debellare: in effetti, una cellula da sola non è in grado di proliferare in modo da tale da mettere in pericolo la stabilità dell’organismo, giacché verrebbe soppressa. Solo quando la sua proliferazione diventa incontrollata, essa può dare origine alla neoplasia, ossia la massa cellulare anomala che definisce il tumore. Inoltre, perché il tumore si definisca maligno, è necessario che la massa tumorale abbia la capacità di invadere i tessuti circostanti: l’invasività è legata alla capacità delle cellule tumorali di perdere le connessioni, entrare nel torrente circolatorio e nei vasi linfatici e formare così altre masse neoplastiche. Questa definizione è, tuttavia, piuttosto vaga: in generale, il cancro richiede una varietà di alterazioni a livello genetico, epigenetico e tissutale di cui non è sempre possibile stabilire l’ordine o la successione²⁶³. In ogni caso, l’epilogo di tutti i processi di carcinogenesi sembra essere lo stesso: un insieme di

²⁶⁰ M. Bertolaso (2016), p. 2: “Cancer research has been driven mainly by the question about the biological genesis of cancer in the organism: how do some cells come to proliferate and differentiate in a non-regulated and functionally integrated way? In the observed phenomenology, sometimes goes wrong with respect to the normal behaviour of cells in a metazoan (any multicellular organism that develops from a zygote, i.e. a fertilized egg). Tumour cells, in fact, do not proliferate and differentiate normally, but give rise to abnormal tissues and masses whose cells may eventually invade other tissues and disrupt their functional structure as well. Why do cells in a tumour behave ‘like this and not like that’?”.

²⁶¹ C. Sonnenschein, A.M. Soto (2004), p.1098: “Literally, neoplasm means new growth.”

²⁶² M. Bertolaso (2012, 2016).

²⁶³ E.J. Edelman et al. (2008): “Cancer is a heterogeneous disease often requiring a complexity of alterations to drive a normal cell to a malignancy and ultimately to a metastatic state.”

componenti cellulari e tissutali smettono di funzionare, fino a minacciare la sopravvivenza dell'intero organismo.

Si distinguono tumori solidi e tumori liquidi. I tumori solidi hanno una struttura analoga a quella dei tessuti sani, presentandosi come una massa compatta di tessuto. I tumori liquidi, invece, sono i tumori del sangue e dei tessuti connettivi. Più correttamente, si suole classificare i tumori in base alle cellule da cui hanno avuto origine. Ogni tipo di tumore, infatti si origina da un certo tipo di cellule²⁶⁴. La maggior parte dei tumori ha origine dalle cellule dell'epitelio: si tratta dei *carcinomi*, che causano circa l'80% delle morti per cancro. I carcinomi includono i tumori dei tratti gastrointestinali (bocca, esofago, stomaco, intestino), nonché i tumori della pelle, della ghiandola mammaria, del polmone, del fegato, del pancreas, dell'ovaio, dell'utero, della prostata, della vescica e della cistifellea. I tumori che non derivano dalle cellule epiteliali derivano per lo più dai tessuti connettivi. Si tratta dei *sarcomi*, dei *tumori ematopoietici* (ad esempio leucemie e linfomi) e dei *tumori neuroectodermici* (ossia i tumori che colpiscono il sistema nervoso centrale e periferico). Alcuni tumori escono da questa classificazione: ad esempio, il *melanoma* – che colpisce le cellule della pelle e della retina – o il *teratoma*.

Le cause del cancro: alcune ipotesi

Il cancro è una malattia conosciuta sin dall'antichità, e descritta come una patologia interna e incurabile. Tuttavia, la sua eziologia rimase a lungo ignota: l'insorgenza del cancro veniva attribuita tanto a cause endogene che a cause ambientali. Lo studio approfondito delle origini del cancro risale all'inizio del XX secolo, quando si comprese la sua relazione con la componente genetica e cellulare. Con l'ausilio del microscopio e avvalendosi di studi biochimici, biologici e molecolari, si iniziarono ad approfondire le cause del cancro. Si ipotizzò che tale malattie potesse originarsi da sostanze tossiche o che fosse legata a fattori ambientali; o ancora, ai fini di spiegare le cause del cancro si svilupparono la teoria parassitaria e quella cellulare evolutiva.

Tali studi hanno portato a scoprire come, sotto l'etichetta del "cancro", si nascondono fenomeni eterogenei: questo rende più difficile uno studio a fini

²⁶⁴ R.A. Weinberg (2007), par. 2.2.

terapeutici o preventivi. In effetti, nonostante i progressi nel campo della genetica, i meccanismi di sviluppo e progressione del cancro risultano tutt'oggi in gran parte misteriosi. Ancora oggi, infatti, si parla di “fattori di rischio” del cancro, piuttosto che di cause, a indicare la componente aleatoria che rende in parte imprevedibile lo scatenarsi di questa malattia. Ripercorriamo brevemente la storia dell'indagine delle cause del cancro.

Lungamente, gli studi del cancro si sono focalizzati sul livello cellulare, a causa dell'influenza della teoria cellulare: secondo la teoria cellulare, formulata a partire dal XVII secolo, tutti gli esseri viventi sono formati da una o più cellule e ogni cellula deriva da una cellula pre-esistente. Essa si riassume nella frase, attribuita al medico del XIX secolo Rudolf Virchow “*Omnis cellula e cellula*”. A partire da quest'epoca, infatti, si iniziò sempre più a identificare le cause del cancro in una rottura dei meccanismi che governano il processo di replicazione e divisione delle cellule.

A partire dagli anni '30 si iniziò pertanto a cercare di indurre dei tumori attraverso degli agenti detti *cancerogeni*. Un agente *carcinogeno*, o *cancerogeno*, è un fattore chimico (molecola o miscela chimica), fisico (radiazioni) o biologico (virus, fungo o batterio) in grado di causare tumori. In tal modo, sono state descritte innumerevoli molecole coinvolte nel meccanismo di origine del cancro, nella speranza di identificare una proteina e/o un gene a cui ricondurre le alterazioni che danno origine a questo fenomeno. In seguito, con i progressi della biologia molecolare, si pensò di identificare le cause molecolari del cancro: si trattava di identificare le mutazioni genetiche che potessero portare una cellula normale a divenire tumorigenica²⁶⁵. Sono stati così sequenziati diversi tumori, e sono state in effetti rilevate alcune mutazioni, riconducibili ad alcune alterazioni genetiche. Sono state altresì individuate delle sostanze dette *mutagene*: si tratta di agenti chimici che possono provocare mutazioni di alcuni geni. La differenza tra sostanze cancerogene e mutagene è che le prime causano il cancro, mentre le seconde inducono una

²⁶⁵ Vogelstein, B., Kinzler, K.W. (2004), p. 789: “The revolution in cancer research can be summed up in a single sentence: cancer is, in essence, a genetic disease. In the last decade, many important genes responsible for the genesis of various cancers have been discovered, their mutations precisely identified, and the pathways through which they act characterized.”. In tale articolo, gli autori descrivono il cancro come un fenomeno legato a delle mutazioni genetiche: lo scopo del loro articolo è mostrare quali campi di indagine restano da esplorare al fine di fornire degli strumenti terapeutici adatti alla cura del cancro. Il loro è un approccio riduzionista al cancro, che viene ridotto ad una malattia genetica. Vedi anche M. Bertolaso (2012).

mutazione che aumenta il rischio della carcinogenesi. Nel caso di alcuni agenti chimici, è comprovata la correlazione tra mutagenesi (ossia la mutazione di una sequenza di DNA) e carcinogenesi (ossia lo sviluppo di un cancro). La scoperta che il cancro potesse essere causato da radiazioni e agenti cancerogeni o mutageni fu significativa per la biologia molecolare: permise di dimostrare che la sequenza genica di un organismo non è stabile, bensì può subire delle mutazioni. Queste scoperte, inoltre, ridussero la confusione fra varie teorie della carcinogenesi, riconducendole tutte ad un unico principio: vi sono sostanze (sia fisiche che chimiche) che sono in grado di causare il cancro in quanto provocano delle mutazioni genetiche.

Tuttavia, non ogni mutazione provoca il cancro, altrimenti questo sarebbe un fenomeno molto più diffuso di quanto non lo sia nella realtà. Piuttosto, si è notato che l'incidenza del cancro aumenta esponenzialmente con l'aumento dell'età: questo farebbe pensare che la causa del cancro possa essere piuttosto un accumulo di mutazioni. Tale ipotesi sembrerebbe anche confermata dal fatto che lo sviluppo del tumore avviene talvolta molti anni dopo l'esposizione all'elemento cancerogeno. Inoltre, alcune mutazioni – quali quelle legate a rare malattie genetiche – possono incrementare la possibilità di subire mutazioni che causano il cancro. Ad esempio, persone affette dallo *xeroderma pigmentoso* hanno un difetto nel sistema di enzimi necessario per riparare i danni causati dalle radiazioni ultraviolette al DNA²⁶⁶. In un caso simile, dunque, una qualunque esposizione al sole può scatenare un cancro della pelle. A seguito di tali osservazioni, sembra pertanto più corretto sostenere che una mutazione contribuisce al cancro, piuttosto che causarlo²⁶⁷.

Nelle indagini sulle cause molecolari del cancro, particolare importanza rivestono gli studi su *proto-oncogeni* e *oncosoppressori*. Si tratta di due tipi di geni regolatori, il cui compito è – rispettivamente – di stimolare la proliferazione delle cellule e di inibirla. Il primo è un gene stimolatore iperattivo, che è dominante: perché esso abbia un effetto scatenante della proliferazione cellulare è sufficiente che

²⁶⁶ R.A. Weinberg (2014), p. 544: “[...] individuals suffering from the xeroderma pigmentosum (XP) syndrome have a 2000-fold increased risk of skin cancer before the age of 20 compared with the general population and about a 100,000-fold increased risk of squamous cell carcinoma of the tip of the tongue. Skin cancers appear in XP children with a median age of ~10 years, compared with ~60 years in the general population.”.

²⁶⁷ B. Vogelstein, K.W. Kinzler (2004).

muti una sola copia dell'allele. Una volta mutato, il gene viene definito *oncogene*²⁶⁸. Mutazioni a carico di alcuni proto-oncogeni sono effettivamente alla base di alcune forme tumorali: ad esempio, è il caso della *leucemia mielogenica cronica*. Tuttavia, il concetto di oncogene è paradossale: esso si definisce come un gene la cui mutazione è in grado di scatenare il tumore, sebbene si sia stabilito che nessuna mutazione è necessaria e sufficiente a provocare tale fenomeno. Ancora una volta, questo dimostra quanto gli studi sul cancro approdino talvolta a dei modelli semplificati, che mal riflettono la complessità del fenomeno come esso si verifica in natura. Il concetto di oncogene è dunque un concetto che rileva della pratica scientifica, anche se di difficile definizione teorica. È stato in effetti mostrato che l'aumento dell'espressione di determinate proteine incide sull'insorgere del cancro o sulla sua sopravvivenza. Ad esempio, la famiglia di proteine ErbB è associata ad un fattore di crescita epidermica: l'iperattività di tale proteina può dunque essere all'origine dello sviluppo di un tumore solido. È stato osservato che, nel caso del tumore al seno, la presenza di questa proteina riduce le possibilità di sopravvivenza del paziente²⁶⁹.

Esperimenti condotti sui topi hanno rivelato che cellule che esprimono un oncogene non generano sempre una neoplasia: ciò a ulteriore conferma del fatto che una modificazione a carico dell'oncogene non necessariamente genera un cancro. Pur esprimendo un oncogene, una cellula deve subire altre modificazioni casuali per diventare cancerogena. Per quanto riguarda l'oncosoppressore, si tratta di un gene inibitore della replicazione cellulare: esso è recessivo, perciò affinché i suoi effetti siano visibili è necessario che mutino entrambe le copie dell'allele. La disattivazione dell'oncosoppressore può essere all'origine di una formazione neoplastica. Un esempio è dato da un raro cancro dell'infanzia, il *retinoblastoma ereditario*, in cui il tumore si sviluppa da una cellula nervosa precursore della retina immatura²⁷⁰. Si

²⁶⁸ R.A. Weinberg (2014), p. 91: "The presence of a highly conserved src gene in the genome of a normal organism implied that this cellular version of src, sometimes termed c-src (that is, cell src), played some role in the life of this organism (the chicken) and its cells. How could this role be reconciled with the presence of a transforming src gene carried in the genome of RSV? This viral transforming gene (v-src) was closely related to the c-src gene of the chicken, yet the two genes had drastically different effects and apparent functions. When ensconced in the cellular genome, the actions of c-src were apparently compatible with normal cellular behavior and normal organismic development. In contrast, the very similar v-src gene borne by the RSV genome acted as a potent".

²⁶⁹ R.A. Weinberg (2014), p. 516.

²⁷⁰ R.A. Weinberg (2014), p. 235-6: "This tumor of the retina, arising in the precursors of photoreceptor cells, is normally observed in about 1 in 20,000 children (Figure 7.3). It is diagnosed anytime from birth up to the age of 6 to 8 years, after which the disease is rarely encountered. The tumor syndrome (that is, a constellation of clinical traits) appears in two forms. Some children – those who are born into families with no history of retinoblastoma – present in the clinic with a single tumor

tratta del tumore maligno con maggiore incidenza in età pediatrica: esso deriva da una mutazione genetica che comporta la perdita di funzione di una proteina che funziona da oncosoppressore, detta appunto la *proteina del retinoblastoma (Rb)*²⁷¹.

Le mutazioni che danno origine al fenomeno tumorale devono essere ereditabili, giacché la cellula deve essere in grado di produrre una linea cellulare mutata, anomala appunto. Questo renderebbe, tuttavia, più difficile spiegare il modo in cui un tumore possa essere provocato da una mutazione epigenetica: una mutazione epigenetica, infatti, non è dovuta a mutazioni del DNA. In effetti, vi sono alcune sostanze, quali i *promotori tumorali*²⁷², che non sono mutageni, cioè non provocano alcuna mutazione: tuttavia essi, in presenza di mutazioni, inducono una proliferazione tumorale. In ogni caso, la risposta individuale a questo tipo di mutazioni non è affatto omogenea. Mentre un cancerogeno provoca effetti mutageni che hanno effetto anche dopo che l'esposizione è finita, un promotore tumorale provoca un effetto che è reversibile, in quanto cessa col cessare dell'esposizione al promotore. La lista dei possibili promotori tumorali è piuttosto lunga: include analgesici e anabolizzanti, alcuni agenti infettivi (quali il virus dell'epatite B e il virus di Epstein-Barr), alcuni agenti chimici (la calce e la saccarina ad esempio), fino ad alcuni traumi fisici e meccanici, nonché alcune irritazioni croniche²⁷³.

La scoperta di oncogeni, mutageni e promotori tumorali ha senz'altro rappresentato un progresso nello studio del cancro; tuttavia, numerosi problemi impediscono di considerare le mutazioni genetiche come cause necessarie e/o

in one eye. If this tumor is eliminated, either by radiation or by removal of the affected eye, then this child usually has no further risk of retinoblastoma and no elevated risk of tumors elsewhere in the body. Because this tumor strikes in children lacking a family history, it is considered to be a manifestation of the sporadic form of this disease. (Since this form of the disease affects only a single eye, it is often termed unilateral retinoblastoma.)”

²⁷¹ R.A. Weinberg (2014), p. 236: “These kinetics led to a deduction, really a speculation. Let’s say that there is a gene called Rb, the mutation of which is involved in causing childhood retinoblastoma. We can also imagine that the mutations that involve the Rb gene in tumor development invariably create inactive and thus recessive alleles of the Rb gene. If the tumor-predisposing alleles of Rb are indeed recessive, then both copies of the Rb gene must be knocked out before a retinal cell can launch the uncontrolled proliferation that eventually results in a tumor”.

²⁷² R.A. Weinberg (2014), p. 65: “As this research on the causes of human cancer proceeded, it became apparent that virtually all compounds that are mutagenic in human cells are likely to be carcinogenic as well. However, the converse does not seem to hold: chemical compounds that are carcinogenic are not necessarily mutagenic. Thus, by the 1990s, extensive use of the Ames test showed that as many as 40% of the compounds that were known to be carcinogenic in rodents showed no obvious mutagenicity in the Salmonella mutation assay. So, the conclusions drawn from the initial applications of Ames’s test required major revision: some carcinogens act through their ability to mutate DNA, while others promote the appearance of tumors through nongenetic mechanisms. We will encounter these nonmutagenic carcinogens, often called tumor promoters, again in Chapter 11.”.

²⁷³ R.A. Weinberg (2014).

sufficienti dell'insorgere di una patologia neoplastica. Per riassumere, innanzitutto, non in tutti i pazienti malati di cancro è possibile rilevare una mutazione. La bassa frequenza delle mutazioni, quindi, sembrerebbe dimostrare che essa non sia sempre all'origine del cancro. Inoltre, è necessario che le mutazioni si accumulino, prima che esse diano origine ad una formazione neoplastica: questo spiegherebbe perché l'aumento dell'incidenza del cancro è correlato all'avanzare dell'età. Inoltre, se bastasse una mutazione per sviluppare un cancro, esso sarebbe un evento tutt'altro che raro. Inoltre, non è stata identificata una serie di mutazioni genetiche comuni a tutti i tumori: ogni caso di cancro è caratterizzato da un corredo genetico suo proprio, il che rende impossibile identificare una serie di meccanismi molecolari che si verificano inevitabilmente in tutti i tipi di cancro. Pertanto, è impossibile identificare delle cause dei tumori che siano esclusivamente genetico-molecolari.

Accantonata l'ipotesi che lo sviluppo di un tumore sia sempre necessaria conseguenza di una mutazione genetica, un'altra ipotesi è che l'insorgenza del cancro possa essere influenzata da fattori ambientali. Prova ne sarebbe, ad esempio, il fatto che le popolazioni nomadi tendono a mostrare l'incidenza del cancro tipica del paese in cui si trovano: ciò sembrerebbe dimostrare che, a parità di condizioni genetiche, è l'ambiente a fare la differenza. Il ruolo dell'ambiente nello sviluppo del cancro fu intuito fin dal 1600: ad esempio, il chirurgo inglese Percival Pott ipotizzò che il motivo per cui il cancro allo scroto era particolarmente diffuso tra gli spazzacamini fosse che la fuliggine si depositava in tale parte del corpo²⁷⁴. Il ruolo dell'ambiente sembra essere dimostrato anche dalla differente incidenza dei singoli tumori nelle varie regioni geografiche. Ad esempio, il tasso di incidenza del tumore allo stomaco è dalle 6 alle 8 volte più alto in Giappone che negli Stati Uniti. Questa differenza non sembra tuttavia poter essere ricondotta ad una differenza genetica tra le popolazioni: in effetti, allorché un giapponese si trasferisce negli Stati Uniti, nell'arco di una generazione la sua prole presenterà un tasso di incidenza del tumore allo stomaco analogo a quello della popolazione statunitense²⁷⁵. Questo non è l'unico caso in cui il rischio di tumori è fortemente influenzato da fattori ambientali. Se sembrano non mancare le evidenze a favore del fatto che i fattori di rischio del cancro possano essere in larga parte ambientali, non si comprende quali esattamente essi possano essere. Nei fattori di rischio ambientali rientrano l'esposizione ad alcune

²⁷⁴ L'analisi che segue è tratta da: M. Bertolaso (2012), par. 4.1.

²⁷⁵ R.A. Weinberg (2007), p. 57.

sostanze, il fumo, l'inquinamento atmosferico, l'esposizione ai raggi ultravioletti o alle radiazioni ionizzanti, nonché abitudini alimentari e stili di vita. L'elenco è così variegato e indefinito, tuttavia, che non è possibile individuare in essi delle vere e proprie cause del cancro. I tipi di cancro che derivano dall'esposizione a sostanze esterne mostrano solitamente un lungo periodo silente tra l'evento causale e l'insorgere del cancro, per cui non è sempre facile collegare lo sviluppo tumorigenico ad un determinato evento.

Un'altra ipotesi che è stata formulata è che il cancro possa avere origine da alcune infezioni virali: i virus, infatti, possono trasformare i protooncogeni in oncogeni veri e propri. È il caso, ad esempio, del virus del *sarcoma di Rous*: si tratta di un virus che contiene un oncogene che scatena delle proprietà tumorigeniche²⁷⁶. Con la sua scoperta, si pensò che il tumore fosse imputabile ad alcuni virus: tuttavia, si tratta di un caso particolare. Il virus del sarcoma di Rous è cancerogeno perché contiene un protooncogene analogo ad uno contenuto nelle cellule sane dei suoi potenziali ospiti: esso, una volta entrato in contatto con le cellule del suo ospite, induce la mutazione del gene corrispondente in un oncogene. Esso fu scoperto perché trapiantando le cellule cancerogene di un pollo in un pollo sano, quest'ultimo sviluppava un cancro. La scoperta che alcuni virus erano capaci di indurre tumori aiutò a comprendere alcuni meccanismi alla base della trasformazione delle cellule da normali a cancerogene. Il ruolo del virus del Sarcoma di Rous e di altri retrovirus è stato importante nella ricerca oncologica perché ha consentito di scoprire una gran quantità di proto-oncogeni: tuttavia, non si può inferire da questi esperimenti che i virus causino il cancro, come invece si era inizialmente pensato. Il virus, infatti, è responsabile di uno solo degli stadi che portano al cancro: sono necessari altri eventi concomitanti, che possono essere genetici o ambientali, affinché vi sia un effettivo sviluppo di questa patologia.

Nel complesso, gli studiosi sono ormai d'accordo nel sostenere che le cause del cancro sono molteplici: gli studi della progressione tumorale hanno evidenziato che essa è data da un accumularsi di una serie di eventi del tutto aleatori e per lo più non prevedibili. Per questo, possiamo dire che non esistano cause né necessarie né sufficienti per lo sviluppo del cancro.

²⁷⁶ R.A. Weinberg (2007), p. 71 e segg.

Il tumore progredisce in modo graduale: la progressione di un tumore è un processo che può durare decenni²⁷⁷. Una massa cellulare passa da normale a iperplastica a displastica, fino a divenire effettivamente neoplastica. L'ultima fase è quella metastatica: in tale fase, il tumore si estende ad altri siti, anche anatomicamente distanti da quello di origine²⁷⁸. Il motivo per cui alcuni tumori abbiano una tendenza a metastatizzare e altri no è ignoto; come pure, risulta sconosciuto il motivo per cui ogni tipo di tumore ha dei siti di preferenza in cui forma metastasi. Ad esempio, il tumore alla prostata tende a formare metastasi nelle ossa; le cellule del carcinoma del colon tendono a invadere il fegato; mentre il cancro al seno metastatizza in maniera indifferente in ossa e polmoni, fegato e cervello. Il processo di metastatizzazione è un processo lungo e complesso, che non ha molte probabilità di andare a buon fine: questo potrebbe, almeno in parte, spiegare perché non tutti i tumori formano metastasi. L'invasione di altri tessuti è resa possibile da alcune proteine secrete dal tumore primario: tali proteine modificano la matrice extracellulare, consentendo alle cellule di liberarsi dai legami con le loro vicine e di migrare verso altri tessuti.

Un esempio della complessità del cancro: l'eterogeneità intra-tumorale

Oltre al fatto che cause e meccanismi scatenanti del cancro siano ancora in parte sconosciuti, un'altra sfida che questa patologia pone è il fatto che si tratti di un fenomeno eterogeneo. Nel 1977, uno dei primi articoli che ipotizzava l'eterogeneità del fenomeno tumorale venne respinto da *Cancer Research*: in tale articolo, gli autori sostenevano che l'esistenza di quattro sottopopolazioni di cellule nel tumore mammario di un topo era una prova a favore dell'eterogeneità tumorale, che quindi negava l'ipotesi che allora era maggiormente accettata, ossia quella dell'origine monoclonale del cancro²⁷⁹. In seguito, si iniziò a capire che l'origine monoclonale e l'eterogeneità tumorale non sono in contrasto tra loro: come l'organismo pluricellulare ha un'origine monoclonale ma le sue cellule si differenziano enormemente durante lo sviluppo, ugualmente avviene nel cancro. Il cancro è una malattia eterogenea, sia perché si realizza in fasi successive e differenti l'una dall'altra, sia perché i vari tumori presentano una notevole varietà fra di loro e al loro

²⁷⁷ R.A. Weinberg (2014), p. 439.

²⁷⁸ R.A. Weinberg (2014).

²⁷⁹ G.E. Heppner (1984).

interno²⁸⁰: anche i tumori che hanno un'origine monoclonale, diventano rapidamente diversificati al loro interno.

Una popolazione di cellule tumorali, infatti, acquisisce continuamente nuovi alleli mutati: l'eterogeneità è dunque legata ad una forte instabilità genetica. Più il tumore avanza, più esso diventa instabile. Per questo, più che una progressione lineare di cloni di una stessa cellula, lo sviluppo del cancro è piuttosto un'espansione ramificata. Il fatto che il tumore sia una malattia essenzialmente eterogenea sembra ormai ampiamente riconosciuto²⁸¹. Anche per questa eterogeneità che caratterizza lo sviluppo del cancro, è impossibile stabilire un fattore di rischio specifico: l'ampia variabilità di risposta individuale all'esposizione a sostanze cancerogene rende impossibile stabilire un modello del processo neoplastico universalmente valido²⁸². Inoltre, l'eterogeneità tumorale solleva questioni riguardo la natura, il numero e le interazioni delle cellule di una massa cancerogena di un mammifero. L'eterogeneità si riscontra a vari livelli: genetico, cellulare, tissutale. Per questo il cancro è un fenomeno utile per spiegare la relazione tra i livelli di individualità.

A causa dell'instabilità delle cellule cancerogene, il numero di mutazioni tra una generazione e l'altra di cellule aumenta in modo notevole. La massa tumorale si sviluppa quindi in diverse sottopopolazioni, le quali a loro volta si diversificano il loro interno. Ad esempio, nel carcinoma del pancreas, l'analisi del genoma di differenti settori della massa tumorale ha rivelato diversi sottoclone geneticamente distinti, ognuno dei quali composto da almeno cento milioni di cellule²⁸³. Tra le cause oggi note dell'eterogeneità tumorale, si segnala ad esempio la plasticità epigenetica delle cellule tumorali: secondo alcuni l'ipometilazione del DNA e l'attivazione di geni repressi può essere la causa dell'eterogeneità delle cellule

²⁸⁰ M. Bertolaso (2012).

²⁸¹ R.A. Weinberg (2014), p. 463: “[...] the actual course of tumor progression is complicated by yet another factor that we must take into account: as tumor progression advances, tumor genomes often become increasingly unstable, and the rate at which mutations are acquired during each cell generation soars.”

²⁸² M. Bertolaso (2012).

²⁸³ R.A. Weinberg (2014), p. 464: “Demonstrations of the genetic diversification of cells within tumor masses can be obtained by tracking the state of individual genes of interest within various cells of a primary tumor. For example, in a human pancreatic carcinoma, detailed genome sequence analysis of different sectors of the tumor revealed genetically distinct subclones, each of which was estimated to comprise at least 100 million cells. Interestingly, several of these subclones each spawned its own set of genetically closely related metastases located elsewhere in the body of the cancer patient—a topic that we will pursue in greater depth in Chapter 14.”

tumorali²⁸⁴. Un altro motivo potrebbe essere il fatto che le metastasi sembrano spesso essere in grado di rinviare delle cellule al tumore di origine: questo incrementerebbe la differenziazione genetica del tumore originario. Un esempio di questa eterogeneità è il glioblastoma, anche detto glioblastoma “multiforme”: si tratta del tumore più maligno e diffuso tra le neoplasie delle cellule del sistema nervoso. In tale tipo di cancro si riscontra un’eterogeneità da regione a regione del glioblastoma²⁸⁵.

Si possono individuare due tipi di eterogeneità²⁸⁶. Il primo riguarda la differenziazione aberrante delle cellule all’interno di un tumore (H1), mentre il secondo riguarda la deriva genetica che si verifica tra esse, che porta le cellule ad uno stato finale funzionalmente e fenotipicamente diverso da quello di partenza. Nel primo caso, dunque, la caratteristica di una cellula cancerogena sarebbe quella di differenziarsi in modo anomalo. Nel caso dell’eterogeneità come deriva genetica, invece, si pone la domanda se l’eterogeneità rappresenti un vantaggio oppure una conseguenza collaterale dell’ontogenesi aberrante del tumore. Potrebbe in effetti trattarsi di un processo di differenziazione che rimane incompleto. Quest’ultima nozione di eterogeneità rende inoltre più difficoltoso uno studio del cancro, per quanto riguarda la sua eziogenesi e terapia: in effetti, non è facile caratterizzare e definire i geni coinvolti nelle differenti vie metaboliche che portano allo sviluppo del cancro.

Ci sono alcune prove cellulari e morfologiche e funzionali dell’eterogeneità tumorale: le cellule in effetti differiscono tra loro per morfologia, istologia tumorale, cariotipo, nonché per quanto riguarda l’abilità metastatica e la resistenza ai farmaci. Ad esempio sono state prelevate delle cellule dal cancro al rene di quattro differenti pazienti: tutti i pazienti presentavano un cancro già in fase di metastasi. In tutti e quattro i campioni è stato possibile riscontrare una mutazione a carico di un

²⁸⁴ G.E. Heppner (1984), p. 2261.

²⁸⁵ R.A. Weinberg (2014), p. 464: “A case in point is offered by glioblastomas, which are termed more properly glioblastoma multiforme to indicate the fact that these tumors typically include a variety of morphologically distinct neuroectodermal cell types (see Figure 2.9A)—almost certainly the reflection of oligopotent stem-like cells within the tumor differentiating into a number of different cell types (see Figure 11.21C). The most extreme example of this epigenetic plasticity is illustrated by the strategy that many glioblastomas use to generate a vasculature: rather than recruiting normal endothelial cells (which form capillaries) from the tumor-bearing host (discussed in Chapter 13), the neoplastic cells transdifferentiate into endothelial cells, the latter normally originating in an entirely unrelated embryonic cell lineage (see Figure 13.23). Once formed, the transdifferentiated endothelial cells collaborate with the normal endothelial cells of host origin to construct capillaries, thereby expediting tumor-associated angiogenesis and thus tumor growth”.

²⁸⁶ M. Bertolaso (2016), p. 13 e segg.

particolare oncosoppressore, il VHL: ciò fa pensare che questa mutazione si produca precocemente nello sviluppo di un certo tipo di tumore del rene. Tuttavia, una percentuale di mutazioni somatiche che va dal 63 al 69% non è riscontrabile in ciascuna regione tumorale di tutti e quattro i campioni presi²⁸⁷.

Vari esperimenti hanno portato ad evidenziare questa eterogeneità che caratterizza una popolazione di cellule tumorali²⁸⁸. La constatazione dell'eterogeneità tumorale ha sollevato diversi quesiti sulla sua origine: comprendere l'eterogeneità intra-tumorale e la sua origine sembra in effetti utile per comprendere origine e progressione del tumore, e di conseguenza una strategia terapeutica valida²⁸⁹. Queste mutazioni genetiche, alterano a loro volta le normali vie metaboliche, portando all'eterogeneità fenotipica e funzionale. In effetti, le cellule cancerogene presentano spesso alterazioni morfologiche, quali variazioni del citoscheletro e del nucleo. Per quanto riguarda le modificazioni funzionali, le cellule tumorali differiscono innanzitutto da quelle sane per la loro capacità proliferativa, ma anche per la motilità e la capacità di adesione cellulare²⁹⁰. O ancora, esse utilizzano vie metaboliche diverse per produrre energia: si tratta di un fenomeno noto come “effetto Warburg”, termine col quale si designa l'utilizzo della glicolisi per produrre energia in condizioni aerobiche, al posto del ciclo di Krebs normalmente usato dalla cellula sana²⁹¹. Oppure, esse possono presentare variazioni nella replicazione, ricombinazione o riparazione del DNA. O ancora, all'origine dell'eterogeneità potrebbe esservi la plasticità epigenetica²⁹². Un esempio di tale plasticità è il modo in cui i glioblastomi utilizzano il sistema vascolare: le cellule neoplastiche si trasformano in cellule endoteliali, al fine di collaborare con le normali cellule endoteliali per realizzare un sistema vascolare.

²⁸⁷ N. McGranahan, C. Swanton (2017).

²⁸⁸ Ad esempio G.E. Heppner (1984); M. Gerlinger et al. (2012); N. McGranahan, C. Swanton, C. (2017).

²⁸⁹ R.A. Weinberg (2014).

²⁹⁰ R.A. Weinberg (1998).

²⁹¹ R.A. Weinberg (2014), p. 53.

²⁹² R.A. Weinberg (2014), p. 464: “Commonly performed surveys of human tumors (Figure 11.21A) suggest a second source of the heterogeneity within tumors, namely, epigenetic plasticity. Surveys of protein expression in tumor sections using immunofluorescence provide dramatic testimony to the diversification of small, discrete subpopulations of cancer cells within a tumor (see Figure 11.21B). In principle, the variability in the expression of the EGF and VEGF receptors shown in this figure might well be due to genetic diversification.

More likely, however, the cause stems from epigenetic mechanisms—localized fluctuations in cell-to-cell signaling in the tumor microenvironment yielding phenotypic diversity that does not directly reflect underlying genetic diversification.”

Tale eterogeneità spiegherebbe anche la varietà di caratteristiche che concorrono alla descrizione biologica del cancro: esse vanno dall'alterazione della membrana o della matrice extracellulare, fino ad alterazioni genetiche o di espressione dei geni. Questa varietà si riflette anche nelle differenti modalità con cui un cancro può essere diagnosticato, nonché le diversificate modalità di trattamento terapeutico. La mancanza di una parte di materiale genetico, infatti, così come la mancata espressione di un allele possono spesso essere alla base dello sviluppo di un tumore, come nel caso del retinoblastoma²⁹³. L'eterogeneità tumorale è anche uno dei motivi per cui definirne in modo preciso e univoco i fattori di progressione non è possibile: ad esempio, ogni organismo risponde in modo molto variabile ad uno stesso possibile fattore terapeutico. L'estrema variabilità delle cellule tumorali spiega anche la parziale inefficacia di alcuni farmaci antitumorali. In effetti, trattamenti ripetuti con farmaci ad alta tossicità hanno un effetto selettivo sulle cellule di un tumore: le cellule che sopravvivono sviluppano alcune caratteristiche che le rendono resistenti. Ciò avviene perché vengono amplificati alcuni geni: la cellula cancerogena, cioè, contiene coppie aggiuntive di cromosomi in miniatura. Si tratta solo di una delle molteplici variazioni che conferiscono un vantaggio selettivo alla cellula.

L'eterogeneità tumorale mostra, insomma, per quale motivo il cancro sia considerato una patologia complessa: essa costituisce allo stesso tempo un ostacolo alla comprensione e allo sviluppo di una terapia per questa patologia. Dal punto di vista epistemologico, intanto, è necessario comprendere se tale eterogeneità rappresenti una caratteristica intrinseca o un rumore di fondo, o semplicemente il frutto di errori metodologici. Inoltre, dal punto di vista terapeutico, tale eterogeneità implica il concetto di "medicina personalizzata": la terapia dovrebbe tenere conto delle caratteristiche uniche e singolari che ogni tumore presenta²⁹⁴.

L'eterogeneità è dunque una delle caratteristiche che potrebbe precedere il cancro stesso: in effetti, le cellule presentano una differenza quanto alla propensione

²⁹³ Cfr. *supra* p. 110.

²⁹⁴ R.A. Weinberg (2014), p. 467: "The consequences of this accumulated genetic heterogeneity are likely to be manifested at two levels. Within a given tumor mass, different subclones will carry distinct sets of genetic alterations, as implied in Figure 11.20. This heterogeneity also affects comparisons between tumors of the same type that arise in different patients. Thus, the genotypes of these tumors (for example, colon carcinomas at the same histopathological stage of tumor progression arising in 20 different patients) are likely to be markedly different from one another."

a diventare cancerogene. Si riscontra una presenza differente, ad esempio, del virus SV40, ossia il virus che controlla l'espressione genica responsabile dell'origine di alcuni tumori²⁹⁵. In altri casi, l'eterogeneità può essere il risultato dello stesso processo cancerogeno. Le cellule cancerogene, cioè, sembrano essere fondamentalmente instabili e caratterizzate dal fatto che le cellule figlie si comportano in maniera diversa dalle cellule progenitrici. Tale stabilità, inoltre, aumenta con l'aumentare della massa tumorale e l'avanzare del tumore²⁹⁶.

Questa eterogeneità ha innanzitutto un'importanza dal punto di vista clinico, della diagnosi e del trattamento del tumore. Se ogni individuo è unico, anche ogni cancro è unico: la terapia dovrà quindi tenere in conto questa unicità. La rilevazione di eventuali biomarcatori utili a stabilire l'origine e la natura del cancro può aiutare a stabilire una terapia personalizzata e quanto più possibile mirata. Inoltre, bisogna tenere conto che con la stessa terapia le cellule tumorali possono variare, così da sviluppare una resistenza al farmaco. È questo il caso, ad esempio, del temozolomide, un agente chemioterapico antitumorale usato nel trattamento del glioblastoma multiforme²⁹⁷.

Per quanto riguarda l'obiettivo di questa tesi, l'interesse di uno studio del cancro sta nel fatto che esso si comporta come un tessuto in cui le cellule divengono funzionalmente eterogenee come risultato di un processo di differenziamento aberrante, una caricatura di un tessuto normale. Gli studi sul cancro, cioè, portano sempre più a comprendere come, pur essendo un fenomeno patologico, esso somigli ad altri processi biologici e fisiologici. Proprio per questo, esso può contribuire alla definizione della gerarchia di individui biologici.

3. La cellula cancerogena

²⁹⁵ G.E. Heppner (1984), p. 2260.

²⁹⁶ G.E. Heppner (1984), p. 2262.

²⁹⁷ R.A. Weinberg (2014), p. 523: "Gliomas/glioblastomas, which had previously been exposed during the course of treatment to high doses of temozolomide, a mutagenic chemotherapeutic agent, exhibited an unusually high density of mutations."; p. 528: "Because certain alkylating agents that are used clinically as anti-cancer chemotherapeutics are also potent mutagens, a delayed outcome of chemotherapy may be the appearance, at a second anatomical site, of a new, therapy-induced tumor. In addition, sequencing of the genomes of glioblastomas from patients who have previously been treated by chemotherapy with the alkylating agent temozolomide often reveals blizzards of point mutations throughout their genomes".

Abbiamo visto quindi come il cancro possa essere descritto come una patologia inerente alle cellule, il cui malfunzionamento provoca l'insorgere di una massa tumorale. Vediamo dunque come viene descritto il fenomeno dell'oncogenesi cellulare. Un'analisi delle principali problematiche affrontate nella letteratura sul cancro ci porteranno a comprendere come la questione della definizione del livello di individualità possa avere un impatto sulla pratica scientifica.

L'origine del cancro: monoclonale o policlonale

Una discussione importante sulla natura del cancro è quella sulla sua origine: se cioè la massa tumorale si origini da una sola cellula o da più cellule che hanno subito una variazione²⁹⁸. Inizialmente, si affermò in effetti l'ipotesi che una massa tumorale fosse sempre riconducibile ad una cellula originaria che ha subito una mutazione: si tratta dell'ipotesi dell'origine monoclonale del cancro. Secondo questa ipotesi, il cancro è una patologia originatasi da una cellula ribelle: all'origine di tale patologia vi sarebbe una sola cellula che, dopo aver subito una mutazione, dà origine ad una massa tumorale, la quale poi si sviluppa in modo lento e graduale²⁹⁹. L'ipotesi dell'origine monoclonale del cancro si è affermata a partire dagli anni '70³⁰⁰. Questa ipotesi sembra provata per alcuni tumori, che sono riconducibili ad un tumore primario: quest'ultimo, originatosi in un organo ben identificabile, deriverebbe da una singola cellula che è andata incontro a qualche mutazione. Una delle prove

²⁹⁸ P.J. Fialkow (1976), p. 284: “[...] most investigations of human tumor development necessarily bear only indirectly on causative factors. One such indirect approach involves determining the number of cells from which tumors arise, thereby providing important clues to their mode of origin. For example, a neoplasm that results from a rare, more or less random, event like "spontaneous" somatic mutation would be expected to arise in a single cell. On the other hand, multicellular origin might be seen for a tumor caused by cell-to-cell spread of a virus with transformation of infected cells.”

R.A. Weinberg (2014), p. 50: “The most effective way of addressing this issue is to determine whether all the cells in a tumor share a common, highly unique genetic or biochemical marker. For example, a randomly occurring somatic mutation might mark a cell in a very unusual way. If this particular genetic marker is present in all cells within a tumor, this would suggest that they all descend from an initially mutated cell. Such a population of cells, all of which derive from a common ancestral cell, is said to be monoclonal. Alternatively, if the tumor mass is composed of a series of genetically distinct subpopulations of cells that give no indication of a common origin, it can be considered to be polyclonal.”

Vedi anche R.A. Weinberg (2014).

²⁹⁹ R. Weinberg (1998), p. 2: “The cells forming a tumour are all lineal descendants of a single progenitor, a distant ancestor that lived many years before the tumour mass apparent. This founder, this renegade cell, decided to go off on its own, to begin its own growth program within one of the body's tissues. Thereafter, its proliferation was controlled by its own internal agenda rather than the needs of the community of cells around it”.

³⁰⁰ P. Nowell (1976), p. 23: “That neoplasms frequently develop as a clone from a single cell of origin is a concept gaining increased acceptance [...]”.

consiste nell'identificare un marcatore che permetta di seguire le linee cellulari, è stata comprovata l'origine monoclonale di alcuni tumori ematopoietici (quali ad esempio le leucemie)³⁰¹. In effetti, è stato mostrato attraverso degli esperimenti che all'interno di un tumore primario sono presenti mutazioni legate ad un'unica origine.

Ad esempio, quasi tutti i pazienti affetti da Leucemia Mieloide Cronica presentano una specifica anomalia cromosomica: essa è sempre la stessa in tutte le cellule tumorali di uno stesso paziente, ma leggermente diversa in cellule tumorali di pazienti diversi. La Leucemia Mieloide Cronica è caratterizzata, infatti, dalla presenza di un cromosoma chiamato cromosoma Philadelphia, dal nome della città in cui fu scoperto: esso si origina dalla traslocazione³⁰² dei cromosomi 9 e 22³⁰³. Poiché è improbabile che l'incidente genetico responsabile di questa traslocazione possa essere avvenuto in più cellule, si suppone che tutte le cellule leucemiche derivino da un'unica cellula progenitrice³⁰⁴. L'origine monoclonale è ben esemplificata dai mielomi multipli. I mielomi multipli sono neoplasie maligne delle plasmacellule: in tutti i mielomi viene sintetizzata una specifica immunoglobina o frammento immunoglobulinico, e ciò potrebbe indicare che tutte le cellule hanno la stessa programmazione genetica e dunque lo stesso precursore³⁰⁵. Un'altra prova

³⁰¹ R.A. Weinberg (2014), p. 53: “[...] it is a widespread consensus that the vast majority of advanced human tumors are monoclonal growths descended from single normal progenitor cells that took the first small steps to becoming cancerous. Such progenitors are often termed cells-of-origin, and it is increasingly appreciated that the differentiation programs of these cells continue to influence the behavior of derived tumor cell populations decades later. Indeed, in the great majority of human tumor types, one can identify the tissues in which these cells-of-origin resided, but the precise identities of these normal cells, including their state of differentiation, often remain obscure”.

³⁰² Una traslocazione è un'alterazione della struttura cromosomica derivante da uno scambio di porzioni di cromosomi non omologhi.

³⁰³ R.A. Weinberg (2014), p. 62: “Analyses of the banding patterns of stained metaphase chromosomes of chronic myelogenous leukemia (CML) cells first revealed the characteristic tiny chromosome (called the “Philadelphia chromosome” or Ph1) that is present in the leukemia cells of most CML patients.”; P.J. Fialkow (1976), p. 291: “Earlier studies using Ph as a marker provided some support for single cell origin of CML. Thus, because this chromosome anomaly is almost never seen in non-CML cells, yet it is generally present in 90-100% of diving marrow cells, it seemed likely that the disease evolved from a single cell in which Ph has been induced”; J. Featherston, P.M. Durand (2011), p. 4: “In chronic myeloid leukaemia, chromosomal translocation of chromosomes 9 and 22 gives rise to a fused gene product (BCR-ABL1) which provides mutated cells with a proliferative advantage.”

³⁰⁴ P.J. Fialkow (1976), p. 291: “It should be emphasized that the conclusion that CML has unicellular origin applies only to the stage of disease at which it is clinically apparent. Conceivably, a number of cells might be affected at an earlier phase, but by the time CML becomes overt, one clone has evolved. Furthermore, once a clone has formed and displaced the normal cell, it would not be possible with a single marker system to determine if subsequent step in leukemogenesis affect one or multiple cells”.

³⁰⁵ R.A. Weinberg (2014), p.52.

dell'origine monoclonale del tumore è l'inattivazione del cromosoma X³⁰⁶ nel cariotipo femminile. Ogni tessuto dell'organismo femminile consiste in una miscela di cellule: in ognuna di esse uno dei due cromosomi X viene reso inattivo. Così, alcune di esse esprimono solo il cromosoma X paterno e altre solo il cromosoma X materno: l'inattivazione del cromosoma X, dunque, funge da marcatore per ricostruire la linea cellulare. Analizzando differenti tumori, si è scoperto che nelle cellule tumorali è inattivo sempre lo stesso cromosoma: questa sarebbe una prova in più a favore della discendenza monoclonale del tumore.

Tuttavia, non tutti si trovano d'accordo sul fatto che il cancro si origini da un'unica cellula³⁰⁷: un insieme di cellule alterate può essere all'origine di una massa tumorale, che in questo caso non sarebbe quindi di origine monoclonale. Esistono in effetti tumori dall'origine policlonale: ad esempio, i tumori con origine ereditaria o in quelli con origine virale³⁰⁸. Poiché la progressione tumorale procede attraverso varie fasi, è impossibile stabilire se in ognuna di queste fasi è coinvolto un solo o più geni.

In particolare, alcune masse tumorali presentano dei fenomeni di mosaicismo, ossia la presenza di due linee genetiche diverse: in alcune cellule, cioè, è possibile rintracciare un'anomalia cromosomica, che non è invece presente in altre³⁰⁹. Per capire come sia stata formulata questa ipotesi, immaginiamo una persona con due tipi di cellule, A e B. Se l'evento iniziale del tumore avvenisse in una sola delle due cellule, la mutazione sarebbe rinvenibile solo nei discendenti di tale cellula; in caso contrario si proverebbe che la mutazione è avvenuta in entrambe le cellule. I fenomeni di mosaicismo, insomma, potrebbero cioè aiutare a dimostrare che, almeno in alcuni casi, il cancro ha un'origine policlonale. Sono stati pertanto eseguiti degli studi sfruttando il polimorfismo della glucosio-6-fosfato deidrogenasi, i cui due isomeri sono determinati da geni strutturali, ubicati nel cromosoma X³¹⁰. Nelle femmine eterozigoti, poiché un cromosoma X è soppresso, vi è mosaicismo dei tessuti normali per le due forme dell'enzima, in quanto circa la metà delle cellule presentano l'enzima in una forma isomerica e la metà rimanente nell'altra. I risultati di tali studi hanno condotto a concludere che la maggior parte dei tumori umani sono

³⁰⁶ P.J. Fialkow (1976).

³⁰⁷ P.J. Fialkow (1976).

³⁰⁸ P.J. Fialkow (1976).

³⁰⁹ P.J. Fialkow (1976).

³¹⁰ P.J. Fialkow (1976).

di origine monoclonale. Tuttavia, rimane aperta la possibilità che certi tumori abbiano invece un'origine policlonale: ad esempio, è stato dimostrato come la maggior parte dei tumori dell'intestino siano di origine policlonale³¹¹.

Un modello alternativo: il modello gerarchico

Un'alternativa alla dicotomia tra l'origine monoclonale e quella policlonale del cancro è data dal modello gerarchico³¹²: si tratta dell'ipotesi delle staminali cancerogene. L'ipotesi delle cellule staminali cancerogene è nata per dare conto dell'eterogeneità intra e extra-tumorale. La scoperta delle staminali cancerogene promette di rivoluzionare lo studio del cancro e delle sue possibili terapie³¹³. Le cellule staminali sono quelle cellule che hanno la capacità di autorinnovarsi e differenziarsi³¹⁴. L'interesse di questa ipotesi è che essa avvicina lo sviluppo del cancro a quello del normale organismo pluricellulare. Sempre più, infatti, si tende a paragonare l'oncogenesi all'ontogenesi, fornendo un modello unificato di sviluppo, invecchiamento e cancro³¹⁵.

Le cellule staminali sono cellule primitive, non specializzate, dotate della capacità di trasformarsi in diversi altri tipi di cellule del corpo attraverso un processo

³¹¹ Ad esempio R.B. Halberg, W.F. Dove (2007).

³¹² Per un'analisi accurata, M. Bertolaso (2016).

³¹³ Ad esempio C. Scheel, R.A. Weinberg (2011): "Despite ongoing debate about their existence and provenance, the discovery of cancer stem cells (CSCs) within tumors has provided an important conceptual framework that has proven highly useful for understanding intratumoral heterogeneity."

³¹⁴ Il termine "cellula staminale" risale, verosimilmente, alla seconda metà del 1800, quando viene proposto dal biologo tedesco Haeckel per spiegare in che modo gli organismi pluricellulari si fossero evoluti a partire da un organismo unicellulare. Le sue origini risalgono appunto all'embriologia, quando gli studi sulla barriera di Weismann iniziarono a prendere piede e a suscitare interesse per il modo in cui i vari tessuti si formavano. Si osservò così che alcune cellule davano origine al mesoderma, mentre altre alla linea germinale. Il termine "cellula staminale" si riferiva dunque alla linea germinale primordiale. Il neologismo di Haeckel venne inizialmente usato in modo metaforico: in tal senso, particolare influenza ebbero i lavori di Virchow che, paragonando le cellule di un organismo ai cittadini che cooperano fra loro all'interno di uno stato, iniziò a far pensare alle cellule come individui. In una sorta di versione modernizzata del preformazionismo, la cellula staminale conteneva il nuovo organismo in germe. Gradualmente, il termine passò poi all'embriologia e alla citologia, per designare le cellule totipotenti che sono all'origine dello sviluppo embrionale. In effetti, alla fine del 1800 Pappenheim iniziò a chiamare "cellule staminali" proprio i precursori delle linee di globuli bianchi e globuli rossi presenti nel sangue. Studiando i vari stadi di sviluppo delle cellule del sangue, egli pensò dunque di supportare le leggi della biogenetica di Haeckel. All'inizio del XX secolo, il termine "cellula staminale" iniziò ad affermarsi nell'ambito della ricerca ematopoietica: venne suggerito, ad esempio, che i linfociti fossero la cellula staminale comune all'origine di tutti i tipi di cellule del sangue. In seguito, la scoperta delle cellule ematopoietiche permise di stabilire che quelle sono le cellule staminali per eccellenza. A.H. Maehle (2011); M. Ramalho-Santos, H. Willenbring (2007); Albert et al. (1991).

³¹⁵ M. Bertolaso (2016), p. 5 e segg.

denominato differenziamento cellulare. Esse sono caratterizzate da un autorinnovamento e una capacità differenziativa. I meccanismi che inducono una cellula staminale a replicarsi e a differenziarsi non sono stati ancora chiariti: l'emopoiesi richiede una serie di processi altamente complessi che comprendono probabilmente il ruolo del microambiente e la produzione che ne consegue delle citochine. È stato ipotizzato che la cellula staminale in condizioni di riposo sia bloccata in fase di quiescenza, ossia nello stadio G0 del ciclo cellulare³¹⁶. In tal modo, la cellula è al riparo da insulti esterni. L'intimo contatto con le cellule del microambiente (fibroblasti, macrofagi e cellule endoteliali) ne regola in parte i processi di autorinnovamento, differenziazione, proliferazione e maturazione. In base allo stato di potenzialità esistono diversi tipi di cellula staminale: vi sono le staminali totipotenti, pluripotenti, multipotenti, oligopotenti e unipotenti. La staminale totipotente è la cellula embrionale che è in grado di dare origine a tutti i diversi tessuti dell'organismo. Analogamente, la staminale pluripotente è in grado di differenziarsi e dare origine a vari tessuti, ma solo a tessuti embrionali: essa, ad esempio, non è in grado di originare la placenta, che è appunto un tessuto extraembrionale. La staminale multipotente è quella che è in grado di differenziarsi in un numero limitato di lignaggi cellulari: ne sono un esempio le cellule ematopoietiche. Vi è poi la cellula staminale oligopotente, che è in grado di differenziarsi in un numero limitato di lignaggi cellulari, come le cellule delle pareti dei vasi sanguigni. Infine, la staminale unipotente è quella che è in grado di generare una cellula di una singola linea commissionata e specializzata nelle sue funzioni: classico esempio di staminale unipotente è l'ematocita, ossia la cellula del fegato, la quale è in grado di ricostruire parti di tale organo³¹⁷.

L'interesse per le staminali ha avuto origine dallo studio delle cellule embrionali. All'inizio del XX secolo, la cellula embrionale ha iniziato a diventare un campo di ricerca interessante per lo studio dei tumori³¹⁸. Negli anni '50 e '60, gli esperimenti sul teratocarcinoma condotti da Leroy Stevens e Barry Pierce iniziarono a mettere insieme l'aspetto embriologico e quello patologico³¹⁹. L'ipotesi della *cellula cancerogena staminale (CSC)* si è originariamente sviluppata per spiegare le

³¹⁶ T.H. Cheung, T.A. Rando (2013).

³¹⁷ Per un'analisi dettagliata: L. Laplane (2015).

³¹⁸ A.-H. Maehle (2011).

³¹⁹ A.-H. Maehle (2011).

leucemie. Secondo questo modello, all'origine del cancro vi sarebbe una cellula staminale cancerogena che acquisisce una mutazione, dando origine ad una linea cellulare di staminali cancerogene mutanti³²⁰. Nasce così un modello gerarchico di sviluppo del cancro: un modello basato proprio sull'ipotesi che solo una sottopopolazione di cellule sia responsabile dello sviluppo del cancro. Le staminali cancerogene sarebbero dunque quelle cellule che guidano il processo tumorigenico; in base ad alcuni esperimenti, inoltre, esse sembrano essere resistenti alle terapie, poiché sono in grado di riparare i danni subiti al DNA. Il modello di sviluppo gerarchico del cancro si oppone qui a quello dell'espansione causale, non tanto e non solo nella spiegazione di come si origini una massa tumorale, ma soprattutto per le conseguenze che questo ha per la strategia terapeutica³²¹. Se in effetti una piccola sottopopolazione di cellule è quella responsabile dello sviluppo del tumore, basterà una terapia mirante a eliminare tali cellule per distruggere il tumore e prevenire una ricaduta. Se, invece, qualunque cellula può acquisire la capacità di proliferare, allora soltanto sradicando interamente la massa tumorale si potrà essere certi di avere eliminato il tumore: e anche in quel caso, il rischio di una recidiva permane.

Si tratta di un modello alternativo a quello dell'origine monoclonale del cancro. Il modello della successione clonale del cancro, in effetti, richiede che una cellula produca una serie di discendenti, alcuni dei quali, mutando, determinano una deviazione. Tuttavia, alcuni esperimenti hanno messo in discussione il fatto che tutte le cellule in uno stadio pre-tumorale siano in grado di proliferare in questo modo. In effetti possono essere individuate diverse sottopopolazioni di cellule, come è stato rilevato nel caso della Leucemia Mieloide Acuta. Sono state prelevate alcune cellule dalla massa cancerogena e inoculate in alcuni topi sani, scoprendo così che solo l'1% di esse è in grado di sviluppare un tumore. Un analogo esperimento sulle cellule del tumore del seno ha ugualmente mostrato che solo il 2% delle cellule ha la capacità di

³²⁰ R.A. Weinberg (2014), p. 462: "Thus, the tumor-initiating cell, often termed a cancer stem cell (CSC), is self-renewing and has the ability to generate the countless neoplastic progeny that constitute a tumor. While the CSC and its progeny are genetically identical, the progeny, because they have lost self-renewing ability, have also lost tumor-initiating ability. Indeed, as the details of the cellular programs that govern the CSC state are elucidated, it becomes increasingly apparent that these CSC programs are very similar to those operating in the corresponding normal tissues, that is, tumors do not invent new stem cell programs but simply appropriate ones operating in their normal tissues-of-origin. Moreover, both normal and neoplastic SCs appear to maintain their continued residence in an SC state through the continuous firing of autocrine signaling loops of the sort first mentioned in Section 5.5. For example, in certain organs, autocrine signaling involving TGF- β and Wnt factors enables both types of SCs to maintain their residence in this state."

³²¹ J.M. Adams, A. Strasser (2008).

proliferare e generare un nuovo tumore. Questo ed altri esperimenti sembrano indicare che solo una piccola percentuale di cellule cancerogene ha una capacità quasi illimitata di replicarsi e differenziarsi e dunque di generare un tumore³²². Pertanto, si è giunti alla conclusione che le cellule di una massa tumorale sono organizzate come quelle di un tessuto normale: vi sono due diversi gruppi di cellule, con due diverse capacità di differenziazione, e le cellule che sono in grado di originare il tumore sono definite staminali cancerogene. Oggi è stato provato che almeno la leucemia mieloide segue questo schema, e probabilmente anche il tumore al seno e quello al cervello. Tuttavia, tale modello non è applicabile a tutti i tumori.

Questo modello ha il vantaggio di fornire una spiegazione dell'eterogeneità tumorale; esso non è tuttavia esente da problemi. Innanzitutto, quella delle staminali cancerogene resta per ora un'ipotesi, che non sempre riesce a dare una risposta soddisfacente a tutti gli interrogativi che riguardano l'eziopatogenesi o le ipotesi terapeutiche. Basti pensare che l'iniziale scetticismo sull'esistenza o meno di questa categoria di cellule ha portato a definire, nel 2011, delle linee guida che definissero il modo in cui tali cellule dipendano dal sistema biologico di cui fanno parte³²³.

Innanzitutto, quello su cui non si è d'accordo, in questa ipotesi, è se la cellula diventa staminale a causa delle mutazioni che originano il cancro oppure se tali mutazioni avvengano in una cellula già staminale, che possedeva cioè già in partenza le caratteristiche di replicazione e differenziazione. Inoltre, il modello delle CSC è vago, in quanto non dice, ad esempio, quanto è frequente la proprietà staminale all'interno delle cellule somatiche³²⁴. In generale, comunque, le ricerche sulle staminali cancerogene sono ancora ad uno stadio iniziale, per cui bisogna probabilmente aspettare gli sviluppi successivi per capire davvero la portata del modello gerarchico della carcinogenesi³²⁵. In ogni caso, i sostenitori del modello della CSC concordano sul fatto che senza la proprietà staminale la crescita delle cellule si arresterebbe presto. Questo ha alimentato una speranza per quanto riguarda le terapie di cura dei tumori: piuttosto che mirare a distruggere il maggior numero possibile di cellule di un tumore, essa dovrebbe mirare a distruggere solo le cellule

³²² G.B. Pierce, P.K. Nakane, A. Martinez-Hernandez, J.M. Ward (1977).

³²³ D.R. Pattabiraman, R.A. Weinberg (2014).

³²⁴ L. Laplane (2015).

³²⁵ P. Vineis, A. Schatzkin, J.D. Potter (2010), p. 1707: "An increasing body of CSC evidence may confirm that a stem cell hierarchy is not applicable to all tumours, whereas the CSC may turn out to be more common than initially believed, at least in some malignancies".

staminali. Senza di esse, infatti, il tumore andrebbe spontaneamente regredendo, giacché le altre cellule non sono in grado di replicarsi e differenziarsi in maniera illimitata. Per questo, è stata anche sostenuta la tesi che ad una migliore comprensione delle questioni legate alle CSC si pervenga mediante un'analisi più raffinata delle questioni epistemologiche e ontologiche che sottendono la definizione stessa di patologia per il cancro³²⁶. In questo contesto il concetto di CSC sarebbe un 'working concept' che come altri in biologia allarga il potenziale esplicativo del modello gerarchico del cancro ad una prospettiva sistemica o organicista e ne giustifica la sua utilità sperimentale.

Vediamo quindi cosa ci dice l'indagine sul cancro sin qui condotta sull'organizzazione in biologia. Innanzitutto, l'organizzazione cellulare dei tessuti dei metazoi è resa possibile dall'evoluzione di una straordinaria diversità nella configurazione anatomica di organi e tessuti: questa plasticità conferisce una straordinaria versatilità e autonomia ai singoli organi³²⁷. Questi caratteri permettono di mantenere l'organizzazione dell'organismo nel corso della sua intera vita, consentendo un processo morfogenetico pressoché continuo. Essi rappresentano, però, anche un rischio: la plasticità può, infatti, consentire alle cellule di acquisire caratteri e funzionalità che prima non avevano. È proprio questa capacità plastica, insomma, che consente alle cellule di prosperare fuori controllo³²⁸. Per questo, il cancro come fenomeno di "disorganizzazione" ci permette di formulare delle ipotesi sull'organizzazione biologica.

³²⁶ M. Bertolaso (2016).

³²⁷ R.A. Weinberg (2007).

³²⁸ D.R.Pattabiraman, R.A. Weinberg (2014).

Capitolo 4: Le interpretazioni del cancro

In questo capitolo verrà analizzato il cancro e i suoi principali modelli interpretativi. Attraverso un'analisi dettagliata dei meccanismi che sono alla base di questa patologia complessa, ci si interrogherà sul potere esplicativo della teoria dell'evoluzione per selezione naturale nel chiarire i meccanismi della carcinogenesi. Lo scopo del capitolo è dunque comprendere se i meccanismi evolutivi tipici delle transizioni evolutive possono spiegare l'origine e lo sviluppo del cancro; in seguito, si cercherà di comprendere cosa ci dice tale fenomeno patologico sulla gerarchia delle entità biologiche. Trattandosi infatti di un fenomeno che sconvolge la gerarchia dei livelli che compongono l'organismo multicellulare, esso ci può allo stesso tempo chiarire alcuni importanti meccanismi che sono alla base della normale gerarchia di livelli evolutivi.

Analizzeremo quindi l'interpretazione del cancro come patologia cellulare e le sue possibili conseguenze sulla definizione dei livelli di individualità; in seguito, verranno brevemente illustrate anche delle ipotesi alternative. Riprenderemo qui alcuni concetti impiegati nel capitolo precedente per mostrare come, lungi dall'essere dei dati scientifici incontrovertibili, essi sono talvolta frutto di interpretazioni. In effetti, qualunque descrizione del cancro è già un'interpretazione, ed è impossibile spiegare questa patologia con dei termini che non facciano già riferimento ad una determinata teoria.

1. L'eziologia del cancro: alcune ipotesi a confronto

Come abbiamo visto, il cancro è una patologia complessa, per la quale una comprensione a livello epistemologico ha una grande portata sul trattamento terapeutico della malattia: l'assenza di un trattamento universalmente efficace è dovuta in parte alla scarsa comprensione dei meccanismi di base che portano al suo sviluppo. Capire come le varie parti dell'organismo pluricellulare interagiscono tra loro è cruciale per una concettualizzazione del cancro. La comprensione della complessità di questa patologia, che mette in gioco vari livelli evolutivi, può – allo

stesso tempo – essere una chiave per la comprensione della complessità biologica più in generale, e in particolare dei livelli di individualità biologica.

Il processo di carcinogenesi, proprio perché complesso, è oggetto di diversi modelli esplicativi³²⁹. Come abbiamo visto, gli studi sugli agenti patogeni e sui cancerogeni chimici hanno portato a vedere il cancro come una patologia cellulare: il processo tumorale ha iniziato dunque ad essere studiato come una malattia la cui complessità è riducibile ad un malfunzionamento cellulare³³⁰. Gran parte della ricerca oncologica del XX secolo si è dunque concentrata su un obiettivo: descrivere il cancro nei termini di un'anomalia cellulare e spiegarne l'origine come il passaggio di una cellula da normale a tumorigenica.

La Somatic Mutation Theory

In una prospettiva cellulare, il cancro viene per lo più ritenuto una patologia derivante da un erroneo differenziamento cellulare. In quest'ottica, il fenomeno di differenziamento cellulare sarebbe cruciale per la proliferazione del cancro. L'origine cellulare del cancro viene sostenuta in un'interpretazione che viene definita *Somatic Mutation Theory* (SMT)³³¹. Si tratta della concezione della carcinogenesi che è stata predominante nel XX secolo³³²: essa è spiegata sulla base di un modello riduzionista, nel quale lo sviluppo del fenotipo neoplastico è comprensibile attraverso lo studio delle sue componenti molecolari. Tutta la complessità della carcinogenesi, insomma, è riconducibile al livello cellulare. La patologia neoplastica viene ridotta esclusivamente ad una patologia cellulare e spiegata attraverso mutazioni sopraggiunte a livello cellulare. La *Somatic Mutation Theory* deriva dalla teoria cellulare³³³. Essa si basa su due premesse principali: la prima, è quella secondo cui il cancro deriva da un difetto nel programma di crescita cellulare; la seconda è che lo

³²⁹ P. Vineis, A. Schatzkin, J.D. Potter (2010), che illustrano cinque differenti modelli di carcinogenesi che sono stati proposti a partire dagli anni '50.

³³⁰ R.A. Weinberg (2007), p. 76: "These simple observations radically changed the course of twentieth-century cancer research, because they clearly demonstrated that cancer formation could be studied at the level of individual cells whose behavior could be tracked closely under the microscope. This insight suggested the further possibility that the entire complex biology of tumors could one day be understood by studying the transformed cells forming tumour masses. So, an increasing number of biologists began to view cancer as a disease of malfunctioning cells rather than abnormally developing tissues."

³³¹ M. Bertolaso (2012). Questa dicitura è utilizzata per designare una serie di teorie che condividono una visione della carcinogenesi come scatenata da fattori molecolari e genetici.

³³² C. Sonnenschein, A.M. Soto (2000).

³³³ *Supra* p. 108.

stato normale di una cellula dei metazoi è la quiescenza³³⁴. Ad esse si aggiunge il presupposto che il cancro abbia un'origine monoclonale: tutte le cellule cancerogene sono i discendenti di un'unica cellula progenitrice³³⁵. Il cancro è definito, dunque, dalla SMT come un fenomeno derivante da una mutazione sopraggiunta nei programmi di crescita cellulare. In altre parole, lo stato di default delle cellule nei metazoi è la quiescenza: allorché una cellula prolifera in modo incontrollato – a causa di una mutazione – essa dà origine al cancro. Le cellule coinvolte in un processo tumorale sono divenute immortali, acquisendo una capacità di dividersi all'infinito. La carcinogenesi ha origine da una singola cellula: tale ipotesi adotta una prospettiva clonale sul cancro, secondo la quale tutte le cellule di un tumore si originano da un'unica cellula “impazzita”³³⁶. A seguito di un'alterazione dei programmi di crescita, infatti, emerge una cellula ribelle che, avendo accumulato mutazioni, è in grado di creare copie di sé stessa ad una velocità molto più elevata delle sue controparti normali. Grazie a queste mutazioni, la cellula cancerogena si libera progressivamente da ogni legame con le cellule circostanti nonché dal supporto fornitogli dal tessuto cui appartiene. Secondo la SMT, la progressione multifasica del tumore è spiegabile proprio con l'acquisizione di determinati caratteri che rendono una cellula cancerogena³³⁷.

I caratteri della cellula cancerogena

Pilastro della SMT sono gli articoli di Hanahan e Weinberg³³⁸. Nel 2000, Douglas Hanahan e Robert Weinberg pubblicarono sulla rivista *Cell* un articolo dal titolo “The Hallmarks of cancer”³³⁹, che fu poi nuovamente pubblicato, rivisitato, nel 2011³⁴⁰. In tali articoli, gli autori mostrano quali siano i caratteri della cellula cancerogena. Secondo gli autori, la ricerca oncologica mostrerà sempre più la

³³⁴ C. Sonnenschein, A.M. Soto (2000), p. 206: “This theory relies on two highly questionable basic assumptions. The first is that the main problem of cancer is a defective control of cell proliferation [...]. The second assumption of the somatic mutation theory is usually unmentioned, and hence, it has remained unchallenged until recently. The current dogma is that the default state of cells in metazoa is quiescence.”

³³⁵ C. Sonnenschein, A.M. Soto (2004), p. 1097: “Its main premise claims that cancer is derived from a single somatic cell that has accumulated multiple DNA mutations over time. This implies that cancers are monoclonal, i.e., they are all derived from a single faulty, mutated cell.”

³³⁶ Cfr. *supra* p. 120.

³³⁷ D. Hanahan, R.A. Weinberg (2000).

³³⁸ D. Hanahan, R.A. Weinberg (2000, 2011).

³³⁹ D. Hanahan, R.A. Weinberg (2000).

³⁴⁰ D. Hanahan, R.A. Weinberg (2011).

tendenza a ridurre la complessità del cancro a pochi elementi di base, la cui comprensione avrà delle profonde ricadute sulle terapie mediche³⁴¹. La loro analisi della cellula cancerogena e dei suoi caratteri, dunque, si iscrive perfettamente in una prospettiva riduzionista sul cancro. Lo sviluppo del cancro, infatti, secondo gli autori, sarebbe causato da alcuni cambiamenti fisiologici nella struttura e funzione delle cellule. Le cellule cancerogene sono tali perché hanno acquisito determinati caratteri. Pertanto, tutti i tipi di cancro mostrano dei caratteri comuni, che li definiscono: autosufficienza nei segnali di crescita, insensibilità ai fattori di inibizione della crescita, evasione dei meccanismi di apoptosi, illimitata capacità proliferativa, angiogenesi e capacità di invasione dei tessuti.

Il primo carattere è l'autosufficienza nei segnali di crescita³⁴². Di solito, le cellule di un organismo hanno bisogno di un segnale per avviare il processo di crescita e sviluppo: in tal modo, l'organismo attraverso determinati ormoni regola la crescita e la divisione della cellula. Alcuni segnali attivano la crescita e la replicazione della cellula, mentre altri la inibiscono, consentendo all'organismo di esercitare un controllo sulle linee cellulari. Non ogni crescita cellulare, infatti, dà luogo ad un tumore: un esempio ne è la parete uterina che, così come l'epitelio, si rinnova continuamente grazie ad una proliferazione cellulare pressoché continua. Ciò che si constata nel cancro è, piuttosto, una perdita di controllo da parte dell'organismo di questo fenomeno di crescita e replicazione della cellula: essa è in grado di autoregolarsi e di crescere anche in assenza del segnale di crescita. Ciò avviene perché vengono danneggiati i recettori del segnale di crescita che si trovano sulla membrana cellulare: un'espressione eccessiva degli enzimi deputati a ricevere tale segnale causa appunto una proliferazione incontrollata, che non corrisponde allo stimolo. La maggior parte delle cellule tumorali differiscono dalle loro copie normali per il fatto che sono in grado di proliferare senza bisogno di aderire alla matrice extracellulare.

La rinnovazione di un tessuto è dovuta alle cellule staminali: se, tuttavia, una staminale produce più della metà di cellule staminali nella sua progenie, questo fa innescare un processo di proliferazione incontrollata. L'alterazione del meccanismo di replicazione può avvenire in due modi diversi. Innanzitutto, la cellula staminale

³⁴¹ M. Bertolaso (2016).

³⁴² D. Hanahan, R.A. Weinberg (2011), p 647: "Cancer cells can acquire the capability to sustain proliferative signaling in a number of alternative ways".

può produrre cellule staminali indifferenziate invece di cellule differenziate e con una limitata capacità proliferativa. In secondo luogo, una cellula staminale può produrre una cellula figlia che è in grado di dividersi indefinitamente: è quello che avviene, ad esempio, in alcune forme di leucemie, in cui le cellule mantengono la capacità di continuare a dividersi, invece di morire dopo un numero limitato di cicli. Perché abbia inizio la proliferazione, occorre che subentri una modificazione dell'oncogene³⁴³. Tuttavia, dato che una sola mutazione non è sufficiente a provocare un tumore, non necessariamente l'iperattività e l'inattivazione di tali geni possono da soli provocare un cancro.

Parallelamente a questo, la cellula cancerogena presenta un'altra peculiarità: essa ha perso la capacità di rispondere ai segnali di inibizione della crescita³⁴⁴. Un ruolo particolarmente importante nella limitazione della crescita cellulare è svolto dai geni oncosoppressori, i quali permettono così di proteggere la cellula da un accumulo di mutazioni potenzialmente nocive. Grazie al ruolo di questo gene, ad esempio, cellule il cui DNA ha subito una mutazione potenzialmente nociva vengono distrutte. Nelle cellule tumorali si constata invece un'inibizione dell'attività di questo gene. Inoltre, una cellula smette di crescere quando occupa tutto lo spazio circostante, giungendo a ridosso delle altre cellule: nelle cellule cancerogene, questo meccanismo di prossimità non funziona e la cellula cresce anche a discapito di quelle circostanti.

Il principale meccanismo di controllo della proliferazione cellulare è la morte cellulare programmata: tramite questo meccanismo, l'organismo impedisce che vi sia riproduzione delle cellule danneggiate e potenzialmente nocive³⁴⁵. Caratteristica della cellula cancerogena è quella di aver acquisito la capacità di sfuggire a questo meccanismo³⁴⁶. Infatti, nella cellula cancerogena è stato distrutto il meccanismo che rileva le anomalie. Il modo in cui esattamente esse riescano a evadere il meccanismo di apoptosi, tuttavia, resta ancora da chiarire.

³⁴³ Cfr. *supra* p. 109.

³⁴⁴ D. Hanahan, R.A. Weinberg (2000), p 58: "Many of the oncogenes in the cancer catalog act by mimicking normal growth signaling in one way or another".

³⁴⁵ Cfr. *supra* p. 66.

³⁴⁶ D. Hanahan, R.A. Weinberg (2000), p 61: "Observations accumulated over the past decade indicate that the apoptotic program is present in latent form. in virtually all cell types throughout the body. Once triggered by a variety of physiologic signals, this program unfolds in a precisely choreographed series of steps".

Un'altra funzione acquisita dalle cellule cancerogene è la loro capacità di dividersi potenzialmente all'infinito³⁴⁷: una cellula cancerogena diventa immortale. Questa caratteristica deriva dalle tre precedenti, ossia la capacità di crescere in maniera incontrollata, l'insensibilità ai segnali di riduzione della crescita e la resistenza all'apoptosi. Le cellule, normalmente, possono dividersi solo un numero limitato di volte, dopodiché vanno incontro ad un invecchiamento e alla morte. Questa regolazione è dovuta al telomero, regione terminale del cromosoma, composta da DNA altamente ripetuto: tale segmento non codificante di cromosoma, lungamente ritenuto DNA spazzatura, ha un ruolo fondamentale nel garantire che nessuna informazione vada persa durante la duplicazione. Inoltre, tali segmenti si accorciano ad ogni replicazione, motivo per cui la cellula va incontro a invecchiamento: allorché il telomero si accorcia, il DNA non viene più replicato correttamente, e questo porta progressivamente all'invecchiamento della cellula. Nelle cellule cancerogene spesso si verifica un danneggiamento della telomerasi, l'enzima che regola i telomeri. Esprimendo in maniera eccessiva la telomerasi il telomero non si accorcia come dovrebbe e la cellula diviene, in un certo senso, immortale.

Inoltre, le cellule cancerogene acquisiscono un'altra capacità: quella di sviluppare i vasi sanguigni. Il tumore, infatti, ha bisogno di un tessuto sanguigno in grado di mantenerlo in vita. Per fare ciò, le cellule tumorali hanno un'incrementata capacità di angiogenesi³⁴⁸: si tratta della capacità di generare nuovi vasi sanguigni, capacità che di solito è limitata alle cellule embrionali, a quelle epiteliali nella cicatrizzazione delle ferite e a quelle della parete uterina durante il ciclo riproduttivo. Le cellule tumorali modificano i meccanismi che inibiscono la creazione di tessuti vascolari, utilizzando le cellule non tumorali per sviluppare dei vasi sanguigni che li connettano con altri tessuti. Questo meccanismo permette al cancro di diffondersi in altre regioni dell'organismo, generando il fenomeno noto come *metastasi*. Questa è in effetti la principale caratteristica dei tumori maligni: la capacità di invadere altri

³⁴⁷ D. Hanahan, R.A. Weinberg (2000), p 61: "Three acquired capabilities—growth signal autonomy, insensitivity to antigrowth signals, and resistance to apoptosis—all lead to an uncoupling of a cell's growth factors is illustrated by disease progression in trans- program from signals in its environment."

³⁴⁸ D. Hanahan, R.A. Weinberg (2000), p 652: "during tumor progression, an "angiogenic switch" is almost always activated and remains on, causing normally quiescent vasculature to continually sprout new vessels that help sustain expanding neoplastic growths".

tessuti formando delle metastasi³⁴⁹. Attraverso il sistema circolatorio e linfatico, le cellule cancerogene sono in grado di propagarsi ai tessuti circostanti. Questo è possibile perché viene modificata la loro capacità di muoversi e spostarsi. La massa tumorale iniziale spinge altre cellule a migrare, invadere i tessuti confinanti, e da lì a viaggiare verso altri tessuti. Le cellule tumorali possono entrare nel torrente circolatorio attraversando direttamente la parete del vaso sanguigno, oppure, più frequentemente, attraverso un vaso linfatico. Dal sangue, poi, le cellule tumorali passano in altri tessuti. La motilità delle cellule è consentita da alcuni meccanismi molecolari: per questo, vi è una fiducia nella ricerca scientifica che la comprensione via via più piena di tali meccanismi possa un giorno contribuire a ridurre la possibilità di un tumore di metastatizzare. Proprio per la capacità di formare nuovi tessuti, il processo carcinogenetico, insomma, può essere paragonato ad un processo organogenetico che non va a compimento³⁵⁰.

Un'altra caratteristica è la deregolamentazione del metabolismo: ossia, la cellula modifica la sua capacità di mettere in atto e riprogrammare le reazioni chimiche che la mantengono in vita. Un esempio è il metabolismo del glucosio, che nelle cellule tumorali è completamente alterato. Le cellule normali, infatti, metabolizzano il glucosio attraverso il processo della glicolisi; quelle cancerogene, invece, utilizzano una fosforilazione ossidativa³⁵¹. Le cellule normali e quelle cancerogene, pertanto, utilizzano due diversi processi chimici distinti che permettono di produrre energia.

Inoltre, un tumore è in grado di sfuggire al sistema immunitario³⁵²: le cellule cancerogene sfuggono infatti alla distruzione messa in atto dal sistema immunitario contro le anomalie. Un caso molto studiato è la già citata leucemia mieloide cronica: nella fase iniziale, le cellule leucemiche presentano una traslocazione cromosomica che le rende facilmente identificabili dal sistema immunitario, che riesce a distruggerle. Tuttavia, in una fase successiva, le cellule accumulano sempre più mutazioni, così da risultare distinte sia dalla cellula sana che da quella che ha dato origine al tumore. In tal modo, esse sfuggono al sistema immunitario. L'elevato numero di mutazioni a cui una cellula cancerogena va incontro spiega, allo stesso

³⁴⁹ D. Hanahan, R.A. Weinberg (2000), p 65: "The capability for invasion and form metastasis enables cancer cells to escape the primary tumor mass and colonize new terrain in the body".

³⁵⁰ A.M. Soto, M.V. Maffini, C. Sonnenschein (2008).

³⁵¹ Weinberg R.A. (2014), p. 54.

³⁵² D. Hanahan, R.A. Weinberg (2011), p. 660.

tempo, perché essa sfugga al controllo del sistema immunitario e ai farmaci antitumorali.

Tutti i tumori maligni sono caratterizzati da queste caratteristiche, che la cellula acquisisce nel corso dello sviluppo del tumore. L'enumerazione di questi caratteri serve a definire il cancro come una patologia cellulare.

Vocabolario funzionale nel cancro

Quello che è interessante notare è che la descrizione del fenomeno del cancro in Hanahan e Weinberg³⁵³ utilizza un vocabolario funzionale: ad esempio, allorché si dice che le cellule cancerogene divengono indipendenti dai segnali di crescita, o che acquisiscono capacità di sfuggire all'apoptosi, capacità di proliferare in modo incontrollato, capacità di angiogenesi e così via. Alle cellule vengono, cioè, attribuite determinate funzioni, la cui variazione le porta da uno stato normale ad uno tumorigenico. Funzione, disfunzione e malfunzionamento sono i termini che descrivono ciò che si verifica nel cancro. La crescita aberrante del cancro è dovuta ad un malfunzionamento genetico o di segnali delle proteine: si potrebbe dunque pensare che eliminando questo malfunzionamento si può eliminare il cancro. Questa ipotesi, tuttavia, riposa su delle premesse sbagliate: già nel precedente capitolo si è potuto osservare che gli oncogeni non agiscono senza che si verifichi anche un mutamento della funzione propria del gene. I meccanismi che determinano la formazione di un tumore, infatti, vanno al di là dei semplici meccanismi biochimici. Lo sviluppo del cancro deriva da perdite di funzioni e non unicamente dal malfunzionamento di un meccanismo molecolare.

Ad esempio, i prodotti proteici degli oncosoppressori determinano lo sviluppo del cancro con la loro assenza³⁵⁴. È necessario capire se l'elemento molecolare che è responsabile degli stadi iniziali di un cancro (quali possono essere l'attivazione di un oncogene o l'inibizione di un oncosoppressore) debba mantenersi attivo anche durante il resto del suo sviluppo. Per fare un esempio, si può pensare al tumore del pancreas: nella maggior parte dei casi, un ruolo essenziale per lo sviluppo di questo

³⁵³ D. Hanahan, R.A. Weinberg (2000, 2011).

³⁵⁴ R.A. Weinberg (2014), p. 816.

tumore è svolto dall'oncogene *K-ras*³⁵⁵. Tuttavia, a seguito dell'azione di questo oncogene, le cellule di questo tumore subiscono una serie di modificazioni successive. Si tratta di comprendere se per caso ad un certo punto del suo sviluppo, l'azione del *K-ras* diviene superflua, in virtù di tali modificazioni. Non si tratta di una domanda banale, in quanto qualunque anti-tumorale che abbia come obiettivo l'inibizione di questo oncogene potrebbe rivelarsi del tutto inefficace nelle fasi di sviluppo in cui tale molecola non agisce più. Diversamente, si tratterebbe di un fenomeno di dipendenza da oncogene. La dipendenza da oncogene descrive il fenomeno secondo il quale alcuni tumori, pur avendo accumulato multiple anomalie genetiche, epigenetiche e cromosomiali, rimangono dipendenti da uno o pochi geni per il mantenimento del fenotipo maligno e per la sopravvivenza. L'attività tipica di una cellula tumorale non sembra poter essere spiegata esclusivamente ricorrendo all'attività metabolica o genetica della singola cellula. In effetti, una stessa mutazione può avere effetti diversi sulla tumorigenicità di una cellula. Pertanto, sembra che il cancro non si possa ricondurre semplicemente all'acquisizione o perdita di alcune capacità: piuttosto, la cellula smette di funzionare in modo coerente col sistema di cui è parte, ossia il tessuto e l'organismo nel suo complesso.

L'articolo in questione è stato ripubblicato nel 2011³⁵⁶: in questa versione, gli autori presentano una visione più funzionale del cancro. Innanzitutto, due caratteristiche sono state aggiunte ai caratteri definitivi della cellula cancerogena; inoltre, una maggiore attenzione è prestata all'importanza del microambiente tumorale nello sviluppo del tumore stesso. In particolare, si possono notare due differenze principali: intanto, i caratteri del cancro sono descritti da circuiti e non da percorsi lineari. D'altra parte, la rilevanza del microambiente risulta maggiore in questa riedizione dell'articolo.

Per quanto riguarda le due nuove caratteristiche, si tratta di due caratteri emergenti: il primo è la capacità di modificare o riprogrammare il metabolismo cellulare, al fine di supportare più efficacemente la proliferazione cellulare. Il secondo carattere

³⁵⁵ R.A. Weinberg (2014), p. 450: "Equally important, these changes involve both the activation of a proto-oncogene into an oncogene (K-ras) and the apparent inactivation of at least three distinct tumor suppressor genes. This was the first suggestion of a phenomenon that is now recognized to be quite common: the number of inactivated tumor suppressor genes greatly exceeds the number of activated oncogenes present in a human tumor cell genome."

³⁵⁶ D. Hanahan, R.A. Weinberg (2011).

emergente è la capacità di evadere la distruzione da parte del sistema immunitario, in particolare da parte dei linfociti T e B. Tali linfociti sono dei macrofagi, cioè suscitano delle risposte infiammatorie e fagocitano i microrganismi o altri potenziali agenti patogeni. Questi due caratteri sono definiti emergenti in quanto non si tratta di caratteri generalizzati e sempre verificabili. Essi sono legati alla presenza di due meccanismi sottostanti, ossia l'instabilità del genoma e la risposta infiammatoria.

Un altro punto di rilievo nella nuova versione dell'articolo è il ruolo del microambiente tumorale. Le ricerche più recenti hanno portato a considerare il cancro come un vero e proprio organo, non nel senso di essere al servizio dell'organismo ma nel senso di essere un insieme di cellule ben organizzate che mettono in atto un dinamismo complesso, paragonabile a quella di un organo o tessuto normale di un organismo sano. Per questo, il suo studio non può essere ridotto a quello delle cellule ma obbliga a tenere in considerazione anche il microambiente tumorale, che contribuisce fortemente all'evoluzione graduale del tumore stesso³⁵⁷. Il microambiente tumorale promuove la trasformazione delle cellule in cellule staminali cancerogene. Quello che sembra essere accertato è che esso contribuisce alla proliferazione tumorale: il segnale intracellulare che proviene da questo ambiente sembra agevolare la crescita e la proliferazione del tumore. Si tratta di un'azione sistemica, che obbliga a tenere in conto il sistema nella sua interezza e il suo sviluppo nel tempo³⁵⁸.

Si potrebbe cercare di leggere in quest'ottica funzionale quelli che sono i caratteri principali della cellula cancerogena³⁵⁹. In particolare, analizzando il testo di Hanahan e Weinberg del 2011, emergono due elementi importanti per la comprensione della funzione della cellula cancerogena. Intanto, la descrizione riguarda il circuito integrato delle cellule e non è quindi lineare bensì integrata. Col

³⁵⁷ D. Hanahan, R.A. Weinberg (2011), p. 661: "Over the past decade, tumors have increasingly been recognized as organs whose complexity approaches and may even exceed that of normal healthy tissues. When viewed from this perspective, the biology of a tumor can only be understood by studying the individual specialized cell types within it (Figure 4, upper) as well as the "tumor microenvironment" that they construct during the course of multistep tumorigenesis (Figure 4, lower)."

³⁵⁸ M. Bertolaso (2016), p. 133: "From another point of view, we can say: the cell becomes the context in which molecular pieces play their functional role. What is relevant to our argument here is that to make sense of the major properties justifying cancer behaviour – proliferation, metastasis, invasiveness – we need to refer to a cell, an embodied biological structure for which temporality is intrinsically meaningful (i.e. implies a natural history), and not simply to the genes, to which we initially attributed these properties."

³⁵⁹ D. Hanahan, R.A. Weinberg (2000, 2011).

termine lineare si designa qui l'idea che un meccanismo segua un determinato ordine di azione, per cui il mutamento di una parte provoca il mutamento di un'altra, generando così l'azione dell'intero meccanismo, questo non risulta essere vero in biologia, i cui meccanismi sono complessi e caratterizzati da un'organizzazione non-lineare³⁶⁰. In secondo luogo, è presa seriamente l'importanza dei fattori microambientali, che vengono ritenuti fondamentali per lo sviluppo delle metastasi. Ad esempio, è questa l'idea della nicchia cellulare che è alla base della teoria delle cellule staminali cancerogene. Generalizzando, si può dire che le condizioni ambientali influenzano le funzioni della cellula forse più delle mutazioni genetiche.

L'autonomia nei segnali di crescita, l'insensibilità ai segnali di morte programmata, la capacità proliferativa, la capacità di angiogenesi e la capacità di formare metastasi sono definite come acquisizioni di capacità funzionali da parte della cellula cancerogena. Alla base di queste capacità vi sono differenti meccanismi. L'attivazione dell'oncogene *H-ras*, ad esempio, è alla base dell'autosufficienza nei segnali di crescita; mentre l'inattivazione della proteina del retinoblastoma – che è un oncosoppressore – genera l'insensibilità ai fattori che regolano la crescita. Con l'inibizione della proteina pRb, la cellula resta sempre nella fase G1 – cioè nella fase di replicazione – senza passare alla fase S³⁶¹. La produzione di fattori di crescita IGF è invece alla base della capacità di evadere l'apoptosi. Il mancato accorciamento dei telomeri, poi, contribuisce al potenziale replicativo praticamente infinito delle cellule cancerogene. Alla base dell'angiogenesi vi è poi l'induzione di uno specifico fattore di crescita, il fattore VEGF: si tratta del fattore di crescita dell'endotelio vascolare, responsabile per l'appunto della vasculogenesi e angiogenesi. Infine, alla base della formazione di metastasi vi è l'inattivazione del gene oncosoppressore Cadherin-1.

Il fenomeno della carcinogenesi è dunque descritto nei termini di una acquisizione di nuove funzionalità³⁶². Scoprire le funzioni di una cellula normale e cancerogena diventa così fondamentale per comprendere perché alcuni trattamenti di cura funzionano e altri no. Inoltre, nella versione del 2011 la relazione tra il

³⁶⁰ W. Bechtel (2007), p. 182: "Part of the challenge of developing an adequate account of mechanism stems from the fact that when thinking about how mechanisms are organized, humans tend to think in terms of linear pathways: the product of the operation of one part of a mechanism is passed to another part of a mechanism, which then performs its operation. But natural systems (and increasingly engineered systems) rely on far more complex, non-linear modes of organization."

³⁶¹ Cfr. *supra* p. 103.

³⁶² M. Bertolaso (2016), p. 130 e segg.

meccanismo e la funzione non è più descritta in modo lineare: la funzione è un fenomeno emergente rispetto al meccanismo – inteso come un insieme di parti correlate fra loro da relazioni di causa ed effetto. In tal modo, i caratteri del cancro divengono una chiave di accesso per spiegare la complessità del fenomeno del cancro: si tratta di principi organizzativi, che quindi non riguardano più solo la cellula cancerogena ma il suo intero contesto. Nella conclusione del 2011, gli autori lasciano intravedere anche la possibilità che altri fattori possano essere scoperti come caratteristiche funzionali del cancro. Ad esempio, alterazioni epigenetiche o del microRNA. A differenza della conclusione dell'articolo del 2000, non si parla più di componenti molecolari, ma di circuiti di segnali.

In tal modo, gli autori sembrano allontanarsi da quello che è il principale assunto della SMT: ossia il fatto che le cellule tumorali siano uguali tra loro almeno fino ad un certo punto dello sviluppo, e che l'eterogeneità tumorale si manifesti quindi molto tardivamente nella progressione di un tumore. L'esistenza delle cellule staminali cancerogene mostra, in effetti, che le cellule cancerogene potrebbero essere fenotipicamente differenti anche qualora fossero geneticamente uguali tra loro. Tuttavia, nemmeno la loro omogeneità genetica è sempre garantita. In effetti, il sequenziamento del genoma delle cellule appartenenti ad uno stesso tumore mostra un'estrema variabilità fra esse³⁶³. Questa scoperta ha un'enorme influenza sulle terapie antitumorali.

Dal punto di vista epistemologico, questo quadro porta al ridimensionamento del riduzionismo, inteso come la ricerca della spiegazione di un fenomeno ad un solo livello. Nonostante, infatti, questa prospettiva descriva ancora il cancro come un fenomeno cellulare, essa svela allo stesso tempo la necessità di prendere in conto più livelli nella spiegazione del comportamento cellulare. L'interazione tra lo stroma e il parenchima, ad esempio, è cruciale per la proliferazione del tumore. Questo iscrive la descrizione del tumore in una dinamica più complessa che forse può essere colta in maniera più appropriata da una visione sistemica. Non si tratta qui di livelli evolutivi, ma di livelli somatici: tuttavia, la visione funzionale apre alla possibilità di prendere in conto altri livelli oltre a quello cellulare.

³⁶³ D. Hanahan, R.A. Weinberg (2011).

La Tissue Organization Field Theory

Dalla constatazione di alcune difficoltà della SMT nascono altre interpretazioni dello sviluppo del cancro, che non lo considerano più solo un fenomeno cellulare. La constatazione del ruolo imprescindibile del tessuto nello sviluppo di un tumore, ad esempio, è alla base della *Tissue Organization Field Theory* (TOFT)³⁶⁴. Essa vuole contrapporsi alla teoria riduzionista del cancro come risultato di mutazioni delle cellule somatiche (SMT), definendo il cancro come un problema di organizzazione tissutale. Secondo la TOFT, il cancro sarebbe invece una patologia derivante da un difetto dell'interazione tra cellula e tessuto. Questa teoria parte dal presupposto che la proliferazione, e non la quiescenza, sia lo stato normale nelle cellule dei metazoi e che sia la perdita del controllo proliferativo a causare l'insorgenza del fenotipo neoplastico. Tale teoria si origina dall'osservazione delle inconsistenze e contraddizioni in cui cade la teoria somatica della carcinogenesi, che possono essere risolte solo cambiando paradigma: analogamente a quando si risolsero le contraddizioni generate dal modello geocentrico sostituendolo col modello eliocentrico³⁶⁵.

La teoria alternativa della carcinogenesi deve quindi capovolgere quelli che sono gli assunti di base della teoria somatica. Per la TOFT innanzitutto la proliferazione è lo stato di default delle cellule di un metazoo: questa è in effetti l'ipotesi più semplice per spiegare molti fenomeni che avvengono nell'organismo, sia in quello sano che in quello affetto da cancro. In effetti, utilizzando la famosa espressione di François Jacob, possiamo dire che l'evoluzione è un "bricoleur" piuttosto che un ingegnere: essa combina elementi preesistenti³⁶⁶. Il cancro, pertanto, deriva dall'utilizzo di un meccanismo che esiste già nell'organismo sano, ossia quello della proliferazione cellulare. La seconda premessa è che il cancro deriva da

³⁶⁴ M. Bertolaso (2012), par. 4.2; C. Sonnenschein, A.M. Soto (2000, 2004).

³⁶⁵ C. Sonnenschein, A.M. Soto (2000, 2004).

³⁶⁶ F. Jacob (1981), p. 70: "L'évolution ne tire pas ses nouveautés du néant. Elle travaille sur ce qui existe déjà, soit qu'elle transforme un système ancien pour lui donner une fonction nouvelle, soit qu'elle combine plusieurs systèmes pour en échafauder un autre plus complexe. Le processus de sélection naturelle ne ressemble à aucun aspect du comportement humain. Mais si l'on veut jouer avec une comparaison, il faut dire que la sélection naturelle opère à la manière non d'un ingénieur, mais d'un bricoleur; un bricoleur qui ne sait pas encore ce qu'il va produire, mais récupère tout ce qui lui tombe sous la main, les objets les plus hétéroclites, bouts de ficelle, morceaux de bois, vieux cartons pouvant éventuellement lui fournir des matériaux; bref, un bricoleur qui profite de ce qu'il trouve autour de lui pour en tirer quelque objet utilisable."

un difetto nell'architettura tissutale³⁶⁷. In effetti, la carcinogenesi inizialmente distrugge le relazioni tra le cellule nello stroma e nel parenchima: in tal modo, il tessuto cambia gradualmente struttura.

Un altro indizio a favore del fatto che non si può comprendere il cancro solo dal punto di vista cellulare è che molti adattamenti hanno senso solo all'interno dell'intero tumore, non della singola cellula³⁶⁸. C'è in effetti una coevoluzione tra la cellula cancerogena e lo stroma, ossia il tessuto connettivo di supporto dell'organo: sono le interazioni tra cellula e stroma che promuovono la crescita della cellula, l'interruzione dei meccanismi di apoptosi e la formazione di metastasi.

Anche la formazione di metastasi implica la collaborazione con lo stroma³⁶⁹. Lo stroma è la trama fondamentale di un organo, o di un tessuto o di una cellula: esso costituisce un sostegno di natura mesenchimale, ossia costituito prevalentemente da tessuto connettivo. La cellula cancerogena, insomma, utilizza i normali fattori di crescita, reclutando linfociti, macrofagi e globuli bianchi per scatenare una risposta infiammatoria che induca la proliferazione cellulare. Altre volte, il tumore utilizza i normali meccanismi in azione nell'organismo sano per la costruzione della massa neoplastica e delle masse metastatiche. Un esempio è il meccanismo di rimarginazione delle ferite: esso incrementa la proliferazione cellulare per aumentare la permeabilità dei vasi sanguigni, attira fibrogeni per favorire la coagulazione. Questo stesso meccanismo viene impiegato da una colonia di cellule tumorali per costruire un'impalcatura che costituisce la prima base della massa neoplastica. Nel cancro, inoltre, si verifica una vera e propria coevoluzione del tessuto normale e della cellula cancerogena

Questa concezione ha una ricaduta anche sulla terapia contro il cancro: secondo la TOFT, una cellula cancerogena può tornare a comportarsi come una cellula normale. Questa ipotesi interpretativa della carcinogenesi permette dunque di

³⁶⁷ C. Sonnenschein, A.M. Soto (2000), p. 208: "Our analysis of the data collected by others and ourselves has led us to propose the adoption of two fundamental premises on which to base a theory of carcinogenesis. The first one states that proliferation is the default state of all cells.[...]. The second premise is that carcinogenesis and neoplasia are defects of tissue architecture."

³⁶⁸ C. Lean, A. Plutinsky (2016), p. 53: "Many of the cancer adaptations only appear to make sense at the tumor level, or at the level of collective fitness, where the collective includes the stromal tissue".

³⁶⁹ C.A. Aktipis, R.M. Nesse (2013), p. 149: "It remains known, for example, that the risk of cancer can be increased by a variety of changes to neighboring support cells or stroma (a combination of fibroblasts, vasculature, immune cells, and interstitial extracellular matrix) (Bissell and Hines 2011). Fellow cancer cells may also provide growth factors or engage in other actions that enhance their neighbor's fitness (Axelrod et al. 2006)."

spiegare anche la reversibilità del fenomeno cancerogeno. Proprio la reversibilità del fenomeno neoplastico dimostrerebbe che si tratta di un processo adattativo che si genera nell'interazione della cellula col tessuto di cui fa parte. Diversamente dalle spiegazioni che si focalizzano sul livello cellulare, quella che viene meno non è la funzionalità della singola cellula ma la sua capacità di interagire col contesto in cui si trova ha portato a elaborare questo nuovo quadro concettuale. Emblematico ne è, ad esempio, il fatto che una cellula al di fuori dal contesto tissutale non possa neanche definirsi cancerogena: in laboratorio, una cellula cancerogena risulta unicamente una cellula che si divide. Perché sia cancerogena, una cellula ha bisogno di essere inserita in un organismo normale³⁷⁰. Un'altra prova ne è il fatto che un tumore inoculato in un organismo sano non sempre genera un tumore³⁷¹. La SMT, insomma, è valida per un approccio "in vitro": ma si rivela insufficiente nel descrivere il comportamento della cellula cancerogena "in vivo". La TOFT vuole invece presentarsi con la consapevolezza che tale patologia investe più livelli di complessità: la carcinogenesi non può dunque essere compresa senza fare riferimento a tutti questi livelli. Il merito della TOFT è quello di aver superato, almeno in parte³⁷², una visione riduzionista del cancro e, con esso, di aver cercato di introdurre una comprensione sistemica del funzionamento dei sistemi biologici in generale.

Ontogenesi e cancro

Un'altra ipotesi interpretativa del cancro è quella che lo paragona al processo ontogenetico. L'ontogenesi è lo sviluppo di un individuo, dalla cellula uovo fecondata all'organismo adulto. Durante questo processo, la relazione tra le cellule all'interno di organi e tessuti muta, portando ad una differente configurazione.

³⁷⁰ M. Bertolaso (2016), p. 47: "The non-trivial topological features of biological networks generate non-linear and stochastic dynamic with different stable local states – phenotypes that have more or less obvious biological functions. Some of these states may be considered "normal, where normality of the achieved states depends on organic conditions (Ao et al. 2008). Cell growth may be abnormal if it induces a high immune response or a high-energy consumption, typical of neoplastic masses".

³⁷¹ Ad esempio C. Sonnenschein, A.M. Soto (2000), p. 1106: "Almost three decades after B. Mintz's group showed the "normalization" of teratocarcinoma cells implanted into mouse blastocysts, Hochedlinger et al (Reprogramming of a melanoma genome by nuclear transplantation, Hochedlinger K., Billeloch R., Brennan C., Yamada Y., Kim M., Chin L. and Jaenisch R. 2004 *Genes & Development*, 18:1875–1885) now demonstrate the pluripotentiality of the nuclei of mouse melanoma cells. In their elegant experimental approach, these authors extend further the notion of the potential reversibility of the cancer phenotype under the influence of a normal multicellular environment."

³⁷² Vedremo più avanti che la TOFT può in una certa misura ancora considerarsi riduzionista. Cfr. *infra* p. 228-9.

L'ontogenesi è dunque il processo di individuazione dell'organismo, che raggiunge la sua forma definitiva, forma nella quale possiede delle proprietà che non possedeva all'origine del processo³⁷³. Naturalmente, anche l'aspetto epigenetico influenza lo sviluppo. Lo sviluppo è reso possibile dal fatto che gli elementi che compongono l'embrione si organizzano per rispondere in una determinata maniera agli stimoli ambientali. L'organismo diventa così un tutto complesso funzionalmente e strutturalmente organizzato. Sia lo sviluppo che la rigenerazione di tessuti che avviene nel corso della vita di un organismo sono guidati da un principio di organizzazione e questa organizzazione deve essere mantenuta nel corso della vita, altrimenti l'organismo va incontro a degli squilibri o alla morte. Gli studi sullo sviluppo hanno messo sempre più in luce la necessità di stabilire l'origine e la natura di questa capacità organizzativa che mantiene in vita l'organismo. Questa integrazione permane fino alla fase riproduttiva dell'organismo: una volta avvenuta la riproduzione, in effetti, l'organismo si avvia verso una graduale decomposizione.

Ogni cellula infatti si specializza a seconda dell'area di cui andrà a far parte: si parla dunque di campo morfogenetico come un insieme di proprietà potenziali che è in grado di dirigere lo sviluppo della cellula³⁷⁴. Essi forniscono una definizione operativa dello stato finale della cellula. Ad esempio, il campo morfogenetico degli arti e quello dell'occhio sono simili³⁷⁵: in ognuna di queste aree, il campo è determinato a diventare un determinato organo e le cellule si differenziano in base alla loro posizione nel campo. Il campo morfogenetico è quindi un insieme di cellule che rispondono a dei segnali biochimici specializzati e che portano allo sviluppo di determinate strutture morfogenetiche. Esso determina le funzioni dei geni: l'informazione posizionale del campo, infatti, determina la funzione del gene. In altre parole, è la posizione del gene che determina la sua differenziazione finale³⁷⁶.

³⁷³ A. Aranda-Anzaldo (2002).

³⁷⁴ A. Aranda-Anzaldo (2002), p. 69: "The unit of organization that embodies the attributes of positional information in individuating systems is the morphogenetic or embryonic field. The field constitutes an embryonic system or part of such a system, that contains elements that acquire their potential properties in relation to a common source of positional information but can also re-establish the informational system, its constituent elements, and their responses following the disturbance of spatial relationships within the system. It follows then that the elements that comprise a field can exist on several structural levels."

³⁷⁵ Vedi E. Boncinelli (2007), cap. VI.

³⁷⁶ L. Wolpert (1969), p. 1: "The basis of this is a mechanism whereby the cells in a developing system may have their position specified with respect to one or more points in the system. This specification of position is positional information. Cells which have their positional information specified with respect to the same set of points constitute a field. Positional information largely

L'organizzazione consente, a livello locale, di formare strutture complesse quali gli organi di un organismo e, a livello globale, la disposizione spaziale degli organi, che sola consente la vita di un organismo. Si constata, inoltre, che spesso l'informazione posizionale trascende la discendenza della singola cellula, e concerne cellule di più discendenze cellulari. Pertanto, il problema dello sviluppo e quello del differenziamento cellulare non si identificano³⁷⁷.

Secondo questa ipotesi, le proprietà di una cellula dipendono quindi dalla sua posizione e non sono intrinseche. Più in generale, il campo morfogenetico definisce in modo operativo le proprietà dell'organismo, inteso come una determinata organizzazione³⁷⁸. Per capire quindi la struttura dell'organismo e le funzioni che le cellule svolgono al suo interno, bisogna tenere conto non solo degli elementi che lo compongono ma anche della posizione della cellula.

Il campo morfogenetico fornisce anche un nuovo approccio al problema della causalità: in effetti, in biologia ci si trova spesso davanti al problema della causa, allorché si produce un fenomeno senza che si sia in grado di determinare cosa l'ha

determines with respect to the cells' genome and developmental history the nature of its molecular differentiation.”

³⁷⁷ E. Boncinelli (2007), p. 148.

³⁷⁸ Il problema di postulare l'esistenza di un campo morfogenetico è come dare conto di un'entità così astratta in un dominio come quello della biologia e della medicina. Se in fisica, infatti, si può parlare di quark o gluoni senza sapere bene a cosa si riferiscano tali termini, nelle scienze biomediche risulta più complesso manipolare dei concetti astratti. La biologia evolutiva si vuole in effetti predittiva, ma fare delle previsioni su un'entità astratta che risulta difficile da individuare complica la definizione di campo morfologico. Tuttavia, a questa critica si può rispondere sostenendo che i biologi sono abituati a manipolare concetti senza sapere bene a cosa corrispondono: in particolare i biologi molecolari sono abituati a guardare in un vetrino e riconoscere qualcosa di concreto, che corrisponde ad un'entità ben precisa. In generale comunque, anche le scienze biomediche hanno la struttura teorica generale delle scienze, che manipolano dei concetti astratti creando nessi e connessioni tra loro al fine di fare delle previsioni. A. Aranda-Anzaldo (2002), p. 73: “It remains to be explored by sociologists and historians of science why biomedical scientists are so uncomfortable with theoretical entities. Thus, in cosmology and physics, one may speak of ‘superstrings’, ‘time-warps’, ‘gluons’ or ‘charmed quarks’, without worrying about the fact that such entities are not endowed with a ‘rock-hard’ materiality. Instead, the outstanding criteria for assuming the existence of such entities is whether they allow us to understand and to predict the behaviour of physical systems. On the other hand, the only ‘deep’ theory sustaining most of contemporary biology is Darwinian evolution, supported by observation of fossils, stratigraphic data, the properties of contemporary organisms and more recently, by some biochemical and molecular data. Nevertheless, evolutionary biology is weakly predictive, being closer to history. Indeed, for many a critic, biological science is mostly storytelling, a bundle of ‘just so’ stories (67). Moreover, molecular biologists, spend most of the time looking at dark bands and spots in gels and thinking that such spots correspond, for example, to ‘rock-hard’ interactions between proteins and DNA. Without considering that such molecular interactions are closer to the quantum-mechanical level of measurement and explanation, than to the ‘width, length and weight’ approach of macroscopic experience. Perhaps this rather obsessive attachment to empirical evidence in the biomedical sciences (which looks rather incongruous vis-a-vis the widespread acceptance of Darwin’s narrative), is a remainder of late positivism and its fear of metaphysical entities.”

causato. Nel caso specifico dell'embriologia, ci si può chiedere quale sia la causa che determina lo sviluppo di organi e tessuti: postulare l'esistenza di un campo morfogenetico permetterebbe di attribuire lo sviluppo ad un'entità causale, fornendo almeno una delle cause dello sviluppo. Durante l'ontogenesi si verifica un processo morfogenetico, ovvero la realizzazione di strutture attraverso le modificazioni di cellule e tessuti. È un processo di individuazione che porta a raggiungere una forma e delle proprietà che erano assenti all'inizio: ciò vuol dire anche che cellule e tessuti sono integrati nell'organismo come un tutto. Nel corso della vita di un organismo pluricellulare, la sostituzione e la riparazione dei tessuti sono guidati da un "piano", che permette che venga rispettata e mantenuta l'organizzazione dell'organismo. L'unità di organizzazione è il campo morfogenetico: il campo morfogenetico fornisce una definizione operativa, dirigendo lo sviluppo³⁷⁹. Solo comprendendo in che modo si organizza lo sviluppo si può spiegare come si verifica una disorganizzazione, quale il cancro: per questo, il parallelismo tra l'embriologia e la carcinogenesi sembra possa essere fruttuoso. Si tratta di una specificazione posizionale lungo l'asse maggiore del corpo: in altre parole, le cellule si organizzano intorno ad un asse di simmetria che fornisce un piano di organizzazione degli organi³⁸⁰.

La carcinogenesi sarebbe spiegabile come un processo ontogenetico che non va a compimento³⁸¹. La formazione della massa neoplastica da parte delle cellule cancerogene è un processo distinto da quello della formazione degli organi durante l'ontogenesi, non tanto quanto ai meccanismi impiegati (che sono gli stessi) ma quanto alla sua finalità. Dal punto di vista morfogenetico, la massa tumorale non va da nessuna parte: è senza senso, non potrà mai sopravvivere come entità separata, non diventa mai completamente autonomo. Prova ne è che per mancanza di organizzazione interna, mancanza di ossigeno o nutrienti, spesso la massa tumorale è destinata a morire³⁸². I tumori rari dei bambini possono essere spiegati come una distruzione precoce dei meccanismi di costrizione esercitati dall'organismo sulla cellula, i quali sono ancora in via di formazione. I tumori negli adulti, invece, si

³⁷⁹ A. Aranda-Anzaldo (2002), p. 69: "Thus fields provide an operational definition of organic wholeness as the state of organization towards which the regulatory powers of the field are directed."

³⁸⁰ E. Boncinelli (2007), p. 149; A. Bruce et al. (1991), p. 1061..

³⁸¹ A. Aranda-Anzaldo (2002), p. 70: "There is no specific morphogenetic field associated with cancer. Cancer morphogenesis is aberrant. Malignant tumours show no defined tissue architecture."

³⁸² A. Aranda-Anzaldo (2002), p. 70: "Thus, a malignant tumour is going nowhere from the morphogenetic point of view."

spiegano come un indebolimento di quei vincoli di sviluppo che hanno garantito fino a quel momento l'unità morfologica dell'organismo.

Secondo questa interpretazione, le cellule tumorali distruggono e sostituiscono quelle normali dei tessuti; e il modo in cui esse si espandono costituisce il problema principale per una terapia efficace. Mano a mano che il tumore procede, infatti, le cellule acquisiscono nuove proprietà, divenendo sempre più capaci di invadere altri tessuti. Le cellule di un tumore presenteranno dunque differenze morfologiche, di struttura, di crescita, cariotipiche, eccetera. Come abbiamo visto, quindi, la diversità è un risultato stesso della progressione tumorale. Tuttavia, il processo di metastasi è altamente inefficiente: la gran parte delle cellule tumorali che entrano in circolazione nel flusso sanguigno e linfatico non dà origine ad un tumore secondario, ossia ad una metastasi. Ciò accade proprio perché non vi è un campo morfogenetico associato al cancro: la morfogenesi del cancro è aberrante, non dà origine ad un'entità dotata di una sua coerenza. È per questo che il tumore maligno non ha un'architettura definita. Seguendo l'analisi dei campi morfologici, dunque, possiamo dire che il tumore è aberrante in quanto è analogo ad un processo di sviluppo, che però non ha una forma finale definita: questo è anche il motivo per cui la massa tumorale non può sopravvivere come entità separata. Allo stesso tempo, le cellule cancerogene non rispettano la morfologia né l'organizzazione del loro ospite. Il tumore può essere metaforicamente considerato come un ecosistema in cui le cellule tumorali crescono in conflitto con un'altra popolazione, che è quella delle cellule normali del tessuto sano³⁸³. Crescono oltre i loro limiti prestabiliti, occupano un posto nell'organismo che non spetta loro. Lo stesso Weinberg, descrive il processo tumorale come un processo analogo a quello di sviluppo, ma che in un certo senso è andato storto³⁸⁴.

Questa interpretazione del cancro ha il vantaggio di tenere in considerazione anche la caratteristica di auto-organizzazione dei viventi. La spiegazione del cancro che si deve alla SMT infatti, se mette in luce la dinamica di selezione e adattamento propria della teoria dell'evoluzione per selezione naturale, sembra invece

³⁸³ D.F. Camacho, K.J. Pienta (2012), p. 2801: "Tumors are ecosystems in which cancer cells act as invasive species interacting with native host cell species in an established microenvironment within the larger host biosphere."

³⁸⁴ R. Weinberg (2007), p. 23: "[...] the renegade cells that form a tumor are the result of normal development gone awry."

dimenticare l'altro meccanismo centrale della selezione naturale che è quello dell'auto-organizzazione³⁸⁵.

Questo modello va invece nella direzione di dimostrare che l'organismo pluricellulare non è una somma di parti, ma ha delle proprietà irriducibili ad essa: in particolare, l'organizzazione è una di quelle caratteristiche che rendono un organismo pluricellulare complesso qualcosa di molto più della somma delle parti. Solitamente, ci si concentra sulle mutazioni genetiche che danno origine ad un tumore e si ipotizza che esse precedano lo sviluppo del tumore: tali mutazioni vengono dunque solitamente ritenute le cause del tumore. Tuttavia, in un approccio in cui si considera il campo morfogenetico, tale instabilità genomica e le conseguenti mutazioni potrebbero essere considerate delle conseguenze della nascita di una massa tumorale. Ad esempio, è stato osservato che in molti tipi di tumori maligni ci si trova di fronte ad un'instabilità genomica³⁸⁶; ma che se una massa tumorale viene impiantata in un embrione in via di sviluppo, essa viene talvolta riconvertita in una massa cellulare normale³⁸⁷. Questo potrebbe significare l'influenza del campo morfogenetico di un embrione in via di sviluppo sullo sviluppo tumorale.

Il campo morfogenetico può essere considerata un'ipotesi di lavoro, che, applicata al fenomeno del cancro, sembra fornirci un'ontologia del fenomeno che ne garantisca una certa intellegibilità. Inoltre, esso fa pensare che concepire il cancro come una patologia cellulare è fuorviante, un po' come concepire un imbottigliamento come un problema di auto³⁸⁸. In effetti, abbiamo visto che la spiegazione a livello cellulare non riesce a dare conto di tutte le caratteristiche che il cancro presenta nel suo complesso: descrivere dunque le mutazioni genetiche che sono avvenute e che hanno portato alla proliferazione cellulare incontrollata porta ad una comprensione parziale del cancro, così come sarebbe una comprensione parziale di un imbottigliamento

³⁸⁵ P. Vineis, A. Schatzkin, J.D. Potter (2010), p. 1707: "There is a feature of evolution that has been neglected, except in developmental studies: self-organization of the living organism. In fact, the contemporary theory of evolution encompasses two major components: selection–adaptation and self-organization (the latter very often overlooked)."

³⁸⁶ A. Aranda-Anzaldo (2002), p. 71: "It has been observed that in most colorectal cancers and probably in many other cancer types, a chromosomal instability leading to aneuploidy is observed."

³⁸⁷ A. Aranda-Anzaldo (2002), p. 72: "On the other hand, tumour cells introduced into a blastocyst become normal and contribute to the formation of organized bodily structures".

³⁸⁸ D.W: Smithers (1962), p. 443: "Cancer is no more a disease of cells than a traffic jam is a disease of cars. A lifetime study of the internal combustion engine would not help anyone to understand our traffic problems"

quella che spiegasse la situazione descrivendo dettagliatamente ogni singola auto³⁸⁹. Questo si opporrebbe dunque alla visione riduzionista del cancro come una patologia cellulare, originatasi da una mutazione genetica.

2. Cancro ed evoluzione

La cellula cancerogena deriva da una serie di “errori” genetici che, accumulandosi, hanno prodotto un fenotipo aberrante. Il nucleo di questa ipotesi interpretativa è l’assunto che per comprendere (e di conseguenza spiegare, predire, prevenire e curare) il cancro, basta comprendere i caratteri che una cellula cancerogena possiede. Questo fa emergere gradualmente l’ipotesi di una spiegazione del cancro come un fenomeno evolutivo che avviene a livello cellulare.

La spiegazione evolutiva del cancro

Il cancro può essere spiegato un fenomeno analogo a quello degli “imbroglianti” (*cheaters*): in un gruppo di animali in cui vige l’altruismo e la cooperazione a vantaggio del gruppo, ve ne sono alcuni che smettono di cooperare, per avere solo i vantaggi senza alcuna perdita dal punto di vista della fitness individuale³⁹⁰. La cellula cancerogena si comporterebbe proprio come un “imbrogliante”. Si tratta di un linguaggio che non vuole essere solo metaforico, ma spiegare il ritorno della selezione a livello cellulare che sembra caratterizzare il cancro³⁹¹. La teoria dell’evoluzione per selezione naturale unita a quella della progressione del tumore per stadi ha dato così origine alla spiegazione evolutiva del cancro. Questa spiegazione si basa sull’ipotesi che il cancro abbia un’origine genetica: che una massa tumorale, cioè, si formi in seguito ad una mutazione genetica avvenuta in una cellula sana, che la rende cancerogena. La mutazione, pertanto, avverrebbe a livello del gene; la cellula mutata diviene l’unità di selezione e la popolazione di cellule cancerogene ciò che evolve. Questo spiegherebbe la crescita del tumore, nonché in certi casi la formazione delle metastasi. A partire dagli anni ‘60, il cancro iniziò così ad essere spiegato come un fenomeno di evoluzione per selezione naturale: le unità di selezione sarebbero le cellule che competono tra loro in

³⁸⁹ Cfr. *infra* p. 226.

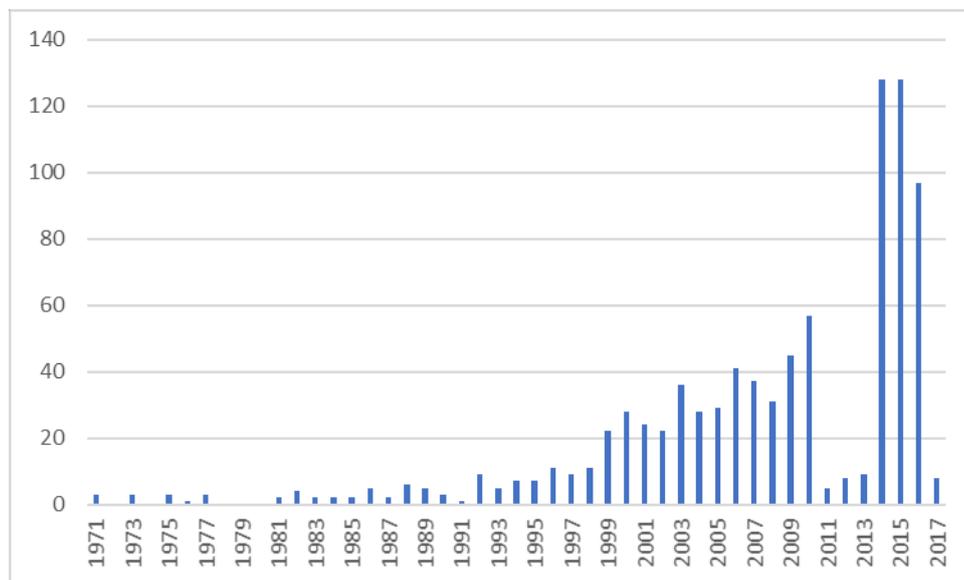
³⁹⁰ Cfr. *supra* p. 82.

³⁹¹ Cfr. *infra* p. 157.

una popolazione di cellule³⁹². Le mutazioni casuali favoriscono in effetti l'insorgenza di nuovi fenotipi, che avendo dei tratti vantaggiosi proliferano nel loro ambiente, a discapito di quegli individui che non hanno sviluppato dei tratti altrettanto favorevoli.

Nata inizialmente come un'ipotesi secondaria, la spiegazione evolutiva del cancro ha trovato dunque sempre più spazio, sia nella letteratura scientifica che in quella epistemologica sul cancro: attraverso di essa, la ricerca sul cancro ha sperato di trovare nuove risposte sull'eziogenesi e la patogenesi di tale fenomeno, nonché nuove prospettive terapeutiche³⁹³.

Per dare un esempio dell'impatto di questa ipotesi, si può osservare che cercando "cancer" e "evolution by natural selection" su PubMed, si ottengono 1159 risultati. In particolare, per quanto riguarda gli articoli che vanno dal 1971 al 2017, essi risultano distribuiti nel seguente modo:



³⁹² R.A. Weinberg (2007), p. 457.

³⁹³ C. Lean, A. Plutynski (2016), p. 42: "What started as a minority view has now become an active area of research, drawing upon mathematical modeling, computer simulation, experimental evolution in model systems, and even the generation of phylogenies, or branching evolution in cancer progression and metastasis, using high throughput sequencing of tumors and metastatic lesions from deceased patients."

Come si può evincere dal grafico, negli ultimi vent'anni è cresciuto notevolmente il numero di articoli che utilizza il termine cancro affiancato alla nozione di evoluzione per selezione naturale.

All'origine della descrizione del cancro come fenomeno evolutivo vi è proprio l'ipotesi che questa patologia derivi da un errore nella replicazione cellulare³⁹⁴. La SMT suggerisce infatti che si verifichino tra le cellule delle variazioni casuali, che ne rendono alcune più adatte di altre a replicarsi all'infinito: queste ultime generano così un fenotipo neoplastico, arrivando a diffondersi in altri tessuti. Quasi tutte le variazioni, infatti, vengono eliminate grazie all'azione del sistema immunitario, o semplicemente soccombono perché svantaggiose dal punto di vista metabolico. Tuttavia, alcune mutazioni conferiscono un vantaggio selettivo tale da essere conservate dalla cellula: in tal modo, essa diviene il capostipite di una linea di cellule tumorali³⁹⁵. Letto in questo modo, il fenomeno della nascita e dell'accrescimento di una massa tumorale può essere definito come un vero e proprio fenomeno di evoluzione per selezione naturale che si verifica a livello cellulare. A seguito di variazioni casuali, infatti, alcune cellule si trovano ad avere una *fitness* maggiore di altre, così da lasciare più discendenti³⁹⁶. A causa dell'instabilità genetica, non tutte le cellule così prodotte sono in grado di sopravvivere. A loro volta, le cellule che presentano mutazioni che permettono di sopravvivere, danno luogo a un'altra popolazione aberrante di cellule; e così via. In tal modo, la sottopopolazione di cellule cancerogene diviene gradualmente predominante rispetto a quella delle cellule normali. Si tratta del fenomeno dell'espansione clonale³⁹⁷. La diffusione delle mutazioni dipende dalla dimensione della popolazione: infatti, caratteristica delle popolazioni asessuali è quella di proteggersi dagli invasori attraverso la loro superiorità numerica. Per questo, un'entità, anche se ha una *fitness* maggiore, deve passare una certa soglia numerica prima di essere competitiva con le altre³⁹⁸. Inoltre, tanto più aumenta la taglia della popolazione cellulare mutata, quanto più è plausibile che si verifichino in essa delle altre mutazioni. Il cancro si presterebbe pertanto ad essere studiato secondo il modello dell'evoluzione

³⁹⁴ P. Nowell (1976).

³⁹⁵ P. Nowell (1976), p. 23.

³⁹⁶ A.I. Rozhok, J. DeGregori (2015), p. 8914: "In this way, carcinogenesis is viewed as a Darwinian process of successive rounds of selection leading to the formation of a malignant cell phenotype produced by a certain number of driver mutations."

³⁹⁷ R.A. Weinberg (2007), p. 457.

³⁹⁸ A. Aranda-Anzaldo (2002).

darwiniana. Le cellule cancerogene all'interno di un organismo vanno considerate come un organismo in un ambiente naturale, sottoposte a forze selettive e in competizione con quelle normali. D'altronde, la stessa aleatorietà con cui i meccanismi scatenanti del cancro si verificano rientra perfettamente nella logica del darwinismo: le mutazioni sono casuali, e sono selezionate allorché conferiscono un vantaggio selettivo. La fitness è intesa come la capacità di una cellula di resistere, sopravvivere e moltiplicarsi in un ambiente competitivo di altre cellule³⁹⁹. Si tratta di una spiegazione del cancro come fenomeno darwiniano, la cui origine e dinamica sono spiegabili in termini evolutivi.

In particolare, uno dei primi a studiare il cancro in una prospettiva evolutiva è Nowell: in un articolo del 1976⁴⁰⁰ l'autore sostiene che la maggior parte dei tumori si originano da un'unica cellula e che le modificazioni che questa subisce ne spieghino il successo evolutivo rispetto alle cellule normali. Egli parte dall'assunto dell'origine monoclonale del cancro⁴⁰¹ e si concentra poi su un aspetto meno studiato, che è quello della comprensione dei meccanismi di evoluzione del cancro. Il vantaggio, sia teorico che pratico, di un approccio simile, è quello di dar conto – almeno in parte – dell'eterogeneità tumorale. L'estrema variabilità che si riscontra tra le cellule di un tumore è spiegabile proprio come la variabilità che si verifica fra gli individui di una popolazione: maggiori sono le variazioni e maggiore è la possibilità di sopravvivere in ambienti diversi. La variazione genera dunque un aumento di fitness: la cellula è dunque in grado di proliferare in modo incontrollato, dando origine al tumore. Una cellula normale diviene neoplastica, infatti, quando, a seguito di una mutazione, è in grado di proliferare in maniera incontrollata. Le cellule subiscono variazioni continue, o a causa di agenti esterni (tabacco, agenti patogeni o chimici) o a causa di errori nella trascrizione del DNA: alcune di esse sfuggono al controllo da parte del sistema immunitario o di altri meccanismi di repressione, inducendo la trasformazione neoplastica della cellula. Questo modello è definito *modello clonale*.

In seguito, nel 1990, Vogelstein e Fearon proposero un modello che tentava di unificare le mutazioni genetiche col modello clonale che descriveva il cancro come un fenomeno di evoluzione clonale⁴⁰². Si tratta di un modello chiamato *multifasico*-

³⁹⁹ A.I. Rozhok, J. DeGregori (2015), p. 8915.

⁴⁰⁰ P.C. Nowell (1976).

⁴⁰¹ Cfr. *supra* p. 120.

⁴⁰² E.R. Fearon, B. Vogelstein (1990).

multigenico, in quanto identifica le mutazioni genetiche con dei fattori predisponenti, che però non sono le uniche cause del cancro, poiché la dimensione temporale, senza la quale non si può parlare di evoluzione, assume un ruolo altrettanto importante⁴⁰³.

Di particolare interesse risulta il tentativo di analizzare il cancro sotto la prospettiva delle transizioni evolutive. Esso può essere visto infatti come un fenomeno di transizione evolutiva dalla cellula alla massa tumorale, allorchè si analizza la cooperazione tra le cellule come fenomeno evolutivo analogo a quello che avviene nelle transizioni evolutive viste sin qui. In secondo luogo, si può spiegare il cancro come un fallimento del sistema di controllo dell'organismo sui conflitti evolutivi a livello inferiore, che quindi non vengono più repressi come dovrebbero e possono così dare origine ad una massa tumorale: si tratterebbe, pertanto, di un fenomeno di inversione della transizione evolutiva che ha dato origine all'organismo pluricellulare.

Poiché questa tesi ha preso l'avvio dalla teoria dell'evoluzione per selezione naturale e sul modo in cui essa possa dare conto dell'individuo darwiniano, ci soffermiamo qui sull'interpretazione darwiniana del cancro.

Cooperazione e conflitto

L'ipotesi che alle cellule cancerogene possa applicarsi il paradigma darwiniano deriva dalla constatazione che esse presentano una strategia di sopravvivenza che sembra rispondere ai requisiti dell'evoluzione per selezione naturale⁴⁰⁴. In effetti, tra le cellule cancerogene sembrano verificarsi quei meccanismi di replicazione e selezione che si constatano tra le entità che vivono libere in natura. Se accettiamo l'ipotesi dell'origine monoclonale del cancro,

⁴⁰³ M. Bertolaso (2012), p. 59.

⁴⁰⁴ R.A. Weinberg (2014), p. 457: "Combining Darwinian theory with the assumptions of multi-step tumor progression, researchers could now depict tumorigenesis as a succession of clonal expansions. The scheme goes like this: A random mutation creates a cell having particularly advantageous growth and/or survival traits. This cell and its descendants then proliferate more effectively than their neighbors, eventually yielding a large clonal population that dominates the tissue and crowds out genetically less favored neighbors. Sooner or later, this cell clone will reach a large enough size (for example, 10⁶ cells) that another advantageous mutation, which strikes randomly with a probability of about 1 per 10⁶ cell generations, may now plausibly occur in one or another cell within this clonal population". "Within-tumor heterogeneity has an important implication for how somatic evolution proceeds: the more genetic variation in the population of cells, the more likely it is that some variants will have proliferative or survival advantages. Tumor diversity should therefore lead to faster progression to cancer—which is indeed what is observed in Barrett's esophagus (Maley et al. 2006; Merlo et al. 2010)."

possiamo pensare alle cellule darwiniane come ai componenti di un gruppo di organismi, originatesi da un singolo organismo. Allorché le risorse ambientali lo consentono, infatti, le cellule iniziano a proliferare e quelle fra loro che presentano dei vantaggi evolutivi vengono selezionate. È quello che avviene nella *Leucemia Mieloide Cronica*, in cui il *cromosoma Philadelphia*⁴⁰⁵ conferisce alla cellula la capacità di proliferare in modo incontrollato, dandole un vantaggio evolutivo sulle cellule che non hanno subito tale mutazione. Come si verifica nelle popolazioni di organismi, vi è qui un conflitto tra la popolazione di cellule mutata e quella non mutata. La stessa origine monoclonale può avere una spiegazione evolutiva: in effetti, l'aver la stessa origine favorisce la cooperazione tra le cellule, riducendo la possibilità di una loro competizione⁴⁰⁶. Fanno parte di una strategia collaborativa anche le modificazioni del ciclo cellulare che subiscono le cellule in un processo di carcinogenesi: in tal modo, vengono aggirati meccanismi fondamentali di controllo della replicazione cellulare, quali, ad esempio, i meccanismi di apoptosi o di arresto del ciclo cellulare. Il cancro si originerebbe dunque tramite gli stessi meccanismi che danno origine all'organismo pluricellulare. L'abrogazione di questi meccanismi è favorita proprio dall'azione della selezione a livello cellulare. Questo sembra confermare che in biologia la cooperazione è infatti un fenomeno all'origine della nascita di nuovi livelli di organizzazione⁴⁰⁷.

Fra le cellule cancerogene avvengono dunque dei fenomeni di cooperazione e conflitto, i quali potrebbero spiegare la nascita e lo sviluppo del tumore. Ad esempio, ad un certo stadio di sviluppo del tumore, risultano avvantaggiate le cellule dotate di una maggiore motilità. L'accresciuta motilità delle cellule potrebbe quindi spiegare sia la crescita del tumore primario che il fenomeno delle metastasi. Questa mobilità permette infatti alle cellule di dislocarsi, a partire dal sito primario, fino a ubicarsi in nuovi siti, nei quali si formeranno delle metastasi. La crescita e la metastatizzazione del tumore possono pertanto essere spiegate come derivanti dalla cooperazione tra le

⁴⁰⁵ Cfr. *supra* p. 122.

⁴⁰⁶ A. Arnal et al. (2015), p. 542: “[...] it has been argued that relatedness within tumors should influence cell decision to migrate (metastasize) and/or to locally cooperate (Deisboeck and Couzin 2009; Taylor et al. 2013). Such behavioral responses indeed exist in some animal species and microbes (West et al. 2006) to reduce competition and/or to promote the fitness of related individuals (Kawata 1987; Le Galliard et al. 2003; Moore et al. 2006)”.

⁴⁰⁷ A. Nowak (2006): egli elabora un modello matematico che permette di dare conto in modo coerente dei fenomeni di cooperazione presenti in natura. In particolare, il suo modello consente di unificare i fenomeni di selezione parentale, reciprocità diretta, reciprocità indiretta, reciprocità di rete e selezione di gruppo, permettendo una spiegazione unitaria del modo in cui avviene la cooperazione in biologia.

cellule cancerogene. O ancora, si verifica tra la popolazione di cellule tumorali il fenomeno dell'interferenza clonale: tale termine sta a indicare il fatto che nelle popolazioni composte da entità a riproduzione asessuata possono coesistere molteplici mutazioni benefiche, che possono essere in competizione fra loro oppure mutazioni apparse su due diverse linee possono essere mutuamente benefiche⁴⁰⁸. Questo avviene perché la cellula cancerogena produce sempre nuove variazioni: l'estrema eterogeneità che si constata all'interno della progenie di una cellula cancerogena è allo stesso tempo la sua forza e la sua debolezza. Un altro fattore di adattamento è la resistenza ai trattamenti terapeutici: grazie alla produzione continua di varianti, una cellula cancerogena è in grado spesso di sviluppare resistenza ai farmaci. Questo fenomeno può essere considerato analogo alla strategia di diversificazione del rischio messa in atto nello sviluppo della pluricellularità: la produzione di una prole differenziata garantisce più possibilità di sopravvivenza in ambienti potenzialmente ostili⁴⁰⁹. Una simile descrizione del fenomeno neoplastico mostra come si diano a livello cellulare le stesse dinamiche di cooperazione e competizione che si verificano a livello di organismo nella concezione darwiniana classicamente intesa della selezione naturale. Un po' come gli organismi all'interno di una popolazione, le cellule competono fra loro: grazie a delle mutazioni sopravvenute in modo del tutto casuale, le cellule cancerogene si rivelano più adatte delle altre. In tal modo, esse sono in grado di moltiplicarsi, alimentando il tumore primario; inoltre, sono in grado di sviluppare un sistema vascolare per nutrirsi più efficacemente, nonché di invadere altri tessuti grazie ad un'accresciuta motilità. Alla luce del darwinismo, dunque, si può studiare il cancro come un fenomeno di selezione naturale a livello cellulare. Un po' come in natura si constatano delle variazioni all'interno di una popolazione di organismi che ha un'origine comune, così le cellule tumorali, pur essendosi originate da un'unica cellula, vanno a costituire una popolazione eterogenea.

⁴⁰⁸ Aranda-Anzaldo, A. (2002), p. 70: "In the asexual system the lineages created by these beneficial mutations will compete with one another, so that only those with the largest effect on fitness shall be fixed. This phenomenon is known as clonal interference."

⁴⁰⁹ H.J.E. Beaumont, J. Gallie, C. Kost, G.C. Ferguson, P.B. Rainey (2009).

Cancro e transizioni evolutive

Da quanto detto sin qui, si comprende come si possa spiegare il cancro come un fenomeno di transizione evolutiva⁴¹⁰. Comprendere l'interazione tra i vari livelli che ha luogo nei fenomeni di competizione e cooperazione nel cancro permette una migliore spiegazione di questa patologia. In particolare, essi propongono di spiegare l'insorgenza della massa neoplastica come un fenomeno che riguarda la transizione dal gene al genoma. Una simile spiegazione permetterebbe anche delle applicazioni diagnostiche e terapeutiche. Infatti, i conflitti fra i livelli di selezione potrebbero spiegare l'origine e la patogenesi del cancro; allo stesso tempo, si potrebbero ideare degli strumenti per far tornare il tumore da uno stato maligno ad uno benigno, in una sorta di reversione della transizione⁴¹¹. Quella che si verifica nel fenomeno del cancro è una compromissione della relazione tra i vari livelli che si stabilisce nell'organismo sano. In esso, infatti, i geni formano genomi, i quali formano le cellule che vanno a costituire l'organismo. Secondo lo schema della selezione multilivello⁴¹², la selezione agisce a più livelli, senza che venga minata l'integrazione di ognuno di essi. Nel cancro, invece, qualcosa di questo delicato equilibrio si rompe: all'origine della cellula tumorale vi è una pressione selettiva che, agendo sulla cellula, distrugge l'integrazione a livello superiore. La replicazione e l'aumento di fitness del cancro avvengono a discapito dell'integrazione al livello dell'organismo.

In alternativa, il fenomeno del cancro può essere descritto come una reversione delle transizioni evolutive: secondo questo modello, la cellula cancerogena viene vista come un esempio di "imbrogliatore" (*cheater*), ossia un'entità che sfrutta l'aggregazione in un'entità maggiore a proprio vantaggio⁴¹³. Si tratta di un'entità egoista, che non permette un vero e proprio passaggio della fitness a livello superiore. In effetti, quello che si osserva nel cancro è un venir meno dei caratteri che

⁴¹⁰ L'ipotesi è stata avanzata, tra gli altri da J. Featherston, P.M. Durand (2011).

⁴¹¹ J. Featherston, P.M. Durand (2011), p. 1: "While a number of evolutionary biology and genome-centric concepts have been applied in the study of cancer an understanding of cancer in terms of evolutionary transitions, particularly the gene-genome transition, is largely absent. Here we discuss cancer from the perspective of evolutionary transitions, highlighting the dynamics of cooperation and conflict that exist between different levels of organisation, with particular interest in the gene-genome transition. Understanding these dynamics provides an enhanced theoretical framework for cancer biology. For cancer research, evolutionary transitions and the closely allied subject of multilevel selection theory have particular relevance and potential applications, including modifying treatment regimens to account for evolutionary processes and modelling the formation of malignancy in benign tumours."

⁴¹² Cfr. *supra* p. 68.

⁴¹³ J. Featherston, P.M. Durand (2011), p. 2: "Cheaters' abort their altruistic behaviour at the higher level in favour of selfish behaviour and a fitness benefit at the lower level."

avevano promosso il passaggio della fitness dal livello cellulare a quello dell'organismo: è come se, attraverso il fenomeno cancerogeno, la cellula tentasse di tornare un'unità di selezione indipendente, senza raggiungere (salvo in alcuni casi⁴¹⁴) lo statuto di individuo. In effetti, nonostante la formazione di tessuti e sistemi vascolari e connettivi, un tumore non è in grado di avere uno sviluppo morfogenetico tale da consentirgli un'esistenza separata dall'organismo ospite⁴¹⁵. In altre parole, sembra che nel cancro vi sia una reversione, almeno parziale, del fenomeno della transizione alla pluricellularità⁴¹⁶. Questo significa che se analizziamo ciò che avviene nel cancro a livello genomico e cellulare sotto la prospettiva delle transizioni evolutive, potremo notare come sembrano essersi perse le caratteristiche che contraddistinguono le transizioni evolutive e permettono la nascita di una nuova entità⁴¹⁷.

Vediamo quali caratteri delle transizioni evolutive vengono meno nel fenomeno cancerogeno. Innanzitutto vengono meno i meccanismi di controllo e di repressione dei conflitti esercitati dall'organismo a livello inferiore. Tali meccanismi di controllo vengono definiti da Godfrey-Smith "de-darwinizzazione"⁴¹⁸. Questo meccanismo è proprio quello che viene a mancare nel cancro: in questo caso, si verifica, infatti, una perdita di controllo da parte dell'organismo sul ciclo cellulare della cellula cancerogena. In particolare, la perdita di controllo avviene su quelli che sono due meccanismi cruciali per il corretto funzionamento di una cellula all'interno di un organismo: la mitosi e l'apoptosi. La perdita di controllo dei meccanismi di mitosi e apoptosi sono alla base della proliferazione incontrollata che definisce il cancro. Tumori benigni e maligni sono accomunati, infatti, da questa caratteristica: la proliferazione cellulare abnorme crea una massa anomala in un tessuto normale. Altri fenomeni, inoltre, sono constatabili nelle cellule cancerogene: ad esempio, un'alterazione di DNA. In caso di danni alla struttura del DNA, questa viene solitamente riparata per evitare che sia definitivamente iscritta nel patrimonio genetico; tuttavia, nel caso delle cellule tumorali, la replicazione avviene prima che

⁴¹⁴ Cfr. *infra* p. 158 il caso dei tumori trasmissibili.

⁴¹⁵ A. Aranda-Anzaldo (2002): "Phenomenologically speaking, a malignant tumour is meaningless because it cannot survive as a separate entity with defined morphology, in that sense it is completely different from a true parasite [...]."

⁴¹⁶ C.A. Aktipis et al (2015): "Multicellularity requires the suppression of cell-level fitness in order to promote organism level fitness. Cancer represents a breakdown of this multicellular cooperation, with cancer cells 'cheating' in ways that can have devastating effects for organism level fitness".

⁴¹⁷ Cfr. *supra* p. 79; P. Godfrey-Smith (2009).

⁴¹⁸ Cfr. *supra* p. 25. P. Godfrey-Smith (2009).

la modifica sia stata riparata. Tutti questi meccanismi portano ad una perdita di controllo da parte dell'organismo sulla massa tumorale. La cellula cancerogena è tale perché è riuscita a sfuggire al meccanismo di controllo che ha permesso la nascita dell'organismo pluricellulare: il meccanismo di “de-darwinizzazione” o repressione della selezione a livello inferiore non è più efficace su di essa. La cellula cancerogena è in grado di proliferare senza controllo, a discapito dell'organismo stesso: essa torna ad essere un'unità di selezione.

Inoltre, nel cancro si verifica una rottura del sistema di divisione del lavoro, che, come abbiamo visto, è causato dalla perdita di alcune funzioni cellulari e della perdita di differenziazione. Tuttavia, abbiamo mostrato come fra le cellule tumorali sia riscontrabile anche una certa cooperazione⁴¹⁹. Le cellule cancerogene sono in grado di cooperare tra loro, mostrando quindi un certo grado di integrazione a livello cellulare⁴²⁰.

Un'eccezione è rappresentata dai tumori trasmissibili, quali il tumore facciale del diavolo (*devil facial tumour disease*) e del tumore venereo trasmissibile (*canine transmissible venereal tumor*). Il tumore facciale del diavolo (*devil facial tumour disease*) è una forma di tumore trasmissibile di origine non virale che colpisce il diavolo della Tasmania, mammifero marsupiale della famiglia dei Dasiuridi. Tale cancro si manifesta con formazioni neoplastiche all'interno della bocca e intorno agli occhi, compromettendo la normale attività di nutrizione dell'animale, che muore per inedia nell'arco di pochi mesi. Esso viene trasmesso (proprio come un virus) attraverso i morsi che questi animali sono soliti darsi durante un combattimento o durante l'accoppiamento. Il cancro arriva quindi a trasmettersi al di fuori dell'organismo in modo analogo ad un individuo autonomo, quale un batterio o un virus: esso ha, inoltre, una conformazione cromosomica tipica. Tutto questo potrebbe far propendere per un'individualità di questo cancro, la cui strategia per incrementare la fitness è proprio quella di trasmettersi al maggior numero di organismi. In effetti, mentre tutti gli altri cancri muoiono con la morte dell'organismo, esso è in grado di

⁴¹⁹ Cfr. *supra* p. 150.

⁴²⁰ P.-L. Germain (2012), p. 793: “Cancer cells are generally depicted as “renegade cells”, or “selfish cells”, in comparison to our normal somatic cells which live in a highly integrated community. While there is certainly some truth in this description (indeed, cancer cells often bring about the death of their host), it must be tempered: in reality, cancer cells form “complex tissues” (Hanahan and Weinberg 2000, p. 60), or even “organlike populations” (Miller et al. 2005, p. 25; see also Soto and Sonnenschein 2004; Bissell and Radisky 2001), showing a surprising degree of integration.”.

sopravvivergli attraverso le copie che trasmette ad altri organismi. In ogni caso, anche questo tipo di tumore necessita di un organismo all'interno del quale potersi sviluppare⁴²¹.

Per quanto riguarda integrazione e divisione del lavoro, che caratterizzavano le transizioni evolutive⁴²², esse sono presenti in una certa misura anche nel tumore. Piuttosto, quello che sembra distinguere la cooperazione tra le cellule tumorali e quelle che costituiscono un tessuto sano, è che nel primo caso la cooperazione non è più finalizzata al mantenimento dell'organismo pluricellulare. Una massa tumorale sfrutta le risorse dell'organismo a proprio vantaggio. In particolare, il cancro sfrutta a proprio vantaggio delle funzionalità già presenti nella cellula sana, quali la plasticità, la motilità, la capacità proliferativa, nonché il sistema linfatico e vascolare⁴²³. In tal modo, esso può crescere e diffondersi in altri tessuti; quando ciò non accade, la massa tumorale va incontro a necrosi perché impossibilitata a nutrirsi.

Tutti questi meccanismi che entrano in azione nel cancro, generando un aumento incontrollato delle cellule tumorali, fanno sì che le cellule cancerogene si trovino ad avere una superiorità numerica rispetto a quelle non mutate, potendo così incrementare la propria *fitness* a discapito di queste ultime. La teoria dell'evoluzione per selezione naturale, quindi, sembra fornire un quadro teorico nel quale spiegare questa patologia.

3. Cancro e livelli di selezione

Quello che emerge, in particolare, dallo studio dei modelli interpretativi del cancro, è che esso può descritto nei termini della selezione multi-livello. Se in effetti si considera l'insieme di cellule nelle quali si verifica il fenomeno cancerogeno come una popolazione di individui darwiniani, si può altresì descrivere questo fenomeno come un caso di selezione multi-livello⁴²⁴. Si tratterebbe di una selezione multi-livello che inverte la normale gerarchia dei livelli di selezione, proprio in quanto abbiamo potuto osservare che il venir meno del meccanismo di “de-darwinizzazione”

⁴²¹ C. Lean, A. Plutycki (2016).

⁴²² Cfr. *supra* p. 79 e segg.

⁴²³ C. Lean, A. Plutycki (2016).

⁴²⁴ Ad esempio: C. Lean, A. Plutycki (2016).

è un aspetto centrale nello studio del cancro come fenomeno evolutivo. In tal modo, spiegando perché il cancro è un fenomeno di selezione multi-livello che va a distruggere l'organizzazione pre-esistente dei vari livelli dell'organismo, si comprenderebbe perché esso risulta patologico. Vediamo dunque in che modo si è cercato di spiegare il cancro come un fenomeno multi-livello e come questo può essere utile a definire la gerarchia degli individui biologici.

Un fenomeno multilivello

Possiamo innanzitutto dire che lo sviluppo del cancro presenti delle analogie con lo sviluppo della pluricellularità⁴²⁵: gli stessi meccanismi che hanno dato origine alla pluricellularità possono spiegare l'insorgere del cancro. Infatti, affinché vi sia la nascita dell'organismo pluricellulare, è necessario che vi sia una repressione dei conflitti a livello inferiore. Lo sviluppo dell'organismo pluricellulare ha coinciso in effetti con lo sviluppo di una barriera protettiva contro la proliferazione incontrollata delle cellule⁴²⁶, meccanismo che sembra invece venire meno nello sviluppo del cancro. Se quindi il meccanismo di repressione dei conflitti a livello inferiore veniva definito una “de-darwinizzazione”⁴²⁷, potremmo dire che ci troviamo qui di fronte ad una “ri-Darwinizzazione”⁴²⁸. In quest'ottica infatti, il cancro può essere interpretato come un fenomeno che gradualmente mina le basi genetiche dell'individuo multicellulare. Si tratterebbe di un vero e proprio ribaltamento delle transizioni evolutive, nelle quali individui unicellulari iniziano a collaborare al fine di costituire un organismo pluricellulare. Il vantaggio delle cellule mutate è tuttavia limitato, in quanto la loro sopravvivenza continua a dipendere dalla sopravvivenza dell'individuo pluricellulare di cui fanno parte⁴²⁹. Pertanto, due tipi di transizioni evolutive sono distrutte col cancro: quella dalla cellula alla pluricellularità e quella dal gene al genoma⁴³⁰.

⁴²⁵ J. Featherston, P.M. Durand (2011).

⁴²⁶ R.A. Weinberg (2007), p. 439: “[...] the erection of defenses against cancer must have accompanied, hand-in-hand, the evolution of organismic complexity.”

⁴²⁷ Cfr. *supra* p. 25.

⁴²⁸ P. Godfrey-Smith (2009).

⁴²⁹ J. Featherston, P.M. Durand (2011).

⁴³⁰ J. Featherston, P.M. Durand (2011), p. 3: “As described above, the essence of cancer is that there is a disconnection between levels of complexity, the unicellular and multicellular levels, and/or the gene–genome levels”.

Il cancro può dunque essere definito un fenomeno multilivello in quanto deriva da una disconnessione tra i livelli di selezione⁴³¹, e pertanto necessita di una comprensione dei livelli stessi e dei meccanismi che ne regolano l'interazione. In esso, si constata il ritorno ad un'unità di selezione a livello inferiore: dal livello dell'organismo pluricellulare, la fitness passa al livello cellulare e dal livello genomico essa passa al livello di gene.

In particolare, nei fenomeni tumorali si verifica un fenomeno di cooperazione e competizione a due livelli: a livello della singola cellula e a livello dell'intera massa tumorale. In effetti, innanzitutto la cellula tumorale è in competizione con altre cellule dello stesso tessuto, con cui si contende le risorse necessarie alla sua sopravvivenza e riproduzione. In secondo luogo, il tumore come un tutto compete per l'invasione di altri tessuti, ossia per generare delle metastasi. È in questo senso che il cancro è definito un fenomeno multilivello: la sua progressione mostra una struttura multilivello. Allo stesso tempo, tale patologia mostra il carattere reale della selezione multi-livello: quest'ultima non sarebbe un'ipotesi utile per spiegare alcuni fenomeni – come potrebbe essere l'altruismo, ma qualcosa che è possibile osservare fra gli individui biologici. La selezione multi-livello si basa sull'idea che vi siano popolazioni sottoposte alla pressione della selezione naturale, talvolta innestate l'una nell'altra: ad esempio, popolazioni di geni fanno parte di popolazioni di organismi, i quali a loro volta formano delle specie e così via. La struttura gerarchica della natura ha portato alla formulazione dell'ipotesi della selezione multi-livello, ossia che la selezione avvenga a più di un livello contemporaneamente: di conseguenza, ci si è chiesti quale livello corrisponda a quello individuale. Per riassumere quanto esposto precedentemente, all'interno di ogni popolazione si constatano delle variazioni, che sono ereditabili e provocano una differenza di fitness. In tal senso, l'effetto della selezione può aumentare o diminuire la frequenza di alcuni tratti nella popolazione. Applicando al cancro questo schema, possiamo pensare alla competizione a livello cellulare come un esempio di competizione a livello di individuo e quella del tumore per la creazione di metastasi come una competizione fra gruppi di individui: in tal modo, si può descrivere il fenomeno della progressione del tumore come un passaggio della fitness dal livello MLS1 al livello MLS2⁴³². In particolare, la

⁴³¹ J. Featherston, P.M. Durand (2011), p. 3: “[...] the essence of cancer is that there is a disconnection between levels of complexity, the unicellular and multicellular levels, and/or the gene–genome levels”

⁴³² Cfr. *supra* p. 72.

selezione multi-livello 2 (MLS2) potrebbe spiegare il fenomeno delle metastasi: alcune popolazioni di cellule tumorali sono più adatte di altre nel colonizzare altri tessuti, e questo spiegherebbe perché solo alcuni tumori sviluppano metastasi. In quest'ottica, la metastasi sarebbe una caratteristica complessa del tumore come un tutto: essa mostra che si è passati da un livello di selezione di gruppo 1 (MLS1) di competizione fra le cellule ad un livello di selezione di gruppo 2 (MLS2) in cui a evolvere è l'intero tumore nel suo complesso. In questo senso, vi è un vero e proprio passaggio di individualità: una transizione nei livelli di selezione analogo a quello delle maggiori transizioni evolutive. Per comprendere la dinamica evolutiva delle metastasi è importante, dunque, guardare al di là delle proprietà intrinseche della cellula tumorale: un cancro non è composto solo da cellule cancerogene, ma la cellula cancerogena recluta altre cellule (in particolare i fibroblasti, cellule del tessuto connettivo) e utilizza meccanismi preesistenti a vantaggio dell'intero tumore. Le metastasi mostrerebbero così che la fitness di gruppo non è data solamente dalla somma delle fitness delle singole cellule.

La prospettiva multilivello diviene così predittiva ed esplicativa: essa permette di comprendere perché l'accumulazione di mutazioni genera lo spostamento della fitness a livello inferiore⁴³³. Gli adattamenti delle cellule tumorali spesso sono comprensibili solamente ad un livello di selezione di gruppo, nel senso che bisogna valutare il successo riproduttivo a livello del gruppo di cui esse fanno parte. In questo senso si può parlare di MLS2, poiché alcune caratteristiche della cellula cancerogena non sono spiegabili se non si considera l'intera massa tumorale nella sua interazione con l'organismo di cui fa parte.

Comprendere il cancro come un fenomeno multilivello porta a definirlo come un prodotto e, allo stesso tempo, un sottoprodotto della selezione naturale: è un oggetto della selezione naturale a livello cellulare e un sottoprodotto della selezione tra gli organismi⁴³⁴. È oggetto della selezione naturale in quanto le cellule cancerogene hanno una fitness differente rispetto a quella dell'organismo di cui fanno parte: è per questo che Godfrey-Smith può definire l'insorgenza del cancro come un fenomeno di “re-darwinizzazione”. Allo stesso tempo, esso è un

⁴³³ C. Lean, A. Plutycki (2016).

⁴³⁴ C. Lean, A. Plutycki (2016).

sottoprodotto in quanto si giova della trasmissione di segnale che di solito è diretta a livello organismico, ed è frutto della plasticità e della modularità cellulare.

Un modello multilivello dà conto del perché le mutazioni non si accumulano linearmente col tempo, né dipendono dal numero di cellule. Questo risolve anche il paradosso di Peto⁴³⁵: questo paradosso – così chiamato dal nome del ricercatore Richard Peto che lo formulò – sta nel fatto che l’incidenza del cancro non è correlata al numero di cellule di un organismo, giacché le balene hanno un rischio molto di sviluppare il cancro inferiore a quello dell’uomo. In effetti, in un contesto multilivello, non basta sostenere che la cellula cancerogena è un’unità di selezione per spiegare il fenomeno della carcinogenesi: è necessario che venga presa in conto la complessità delle interazioni fra i vari livelli che costituiscono un sistema biologico. Per questo, l’analisi del cancro come fenomeno di selezione naturale ha delle conseguenze ontologiche: essa ci interroga sulla realtà dei vari livelli di selezione. Il cancro mostra come i livelli di selezione corrispondano a qualcosa di reale, in quanto dalla loro interazione si origina la complessità del vivente e le sue possibili disfunzioni. La domanda filosoficamente rilevante non è quindi più quale sia il livello individuale tra i molteplici livelli di selezione, ma come essi interagiscono fra loro in modo da costituire un sistema complesso.

Il cancro è un fenomeno multilivello anche da un altro punto di vista: esso compromette il normale funzionamento di vari livelli di organizzazione dell’organismo, dal genoma, alle cellule, ai tessuti, fino allo stesso organismo. Bisogna tuttavia capire in che senso si parla di compromissione dei vari livelli, in quanto le dinamiche in gioco non sono le stesse a livello cellulare o tissutale, ad esempio. Per cogliere questo fenomeno nella sua complessità, dunque, bisogna descriverlo come un fenomeno multilivello.

Per riassumere, la spiegazione evolutiva del cancro prende le mosse dall’ipotesi del cancro come patologia cellulare. Secondo tale ipotesi, una cellula cancerogena non è altro che una cellula che ha una fitness maggiore delle altre a seguito di una mutazione. Questa ipotesi, tuttavia, ci porta a considerare anche l’importanza degli altri livelli, al punto che oggi la maggior parte delle connessioni interessanti tra la teoria dell’evoluzione per selezione naturale e il cancro sembrano

⁴³⁵ R. Noble, O. Kaltz, M.E. Hochberg (2015).

essere fatte sul piano degli studi delle transizioni evolutive e della selezione multi-livello.

La selezione naturale e la comprensione del cancro

Chiedersi se il cancro può essere visto come un fenomeno evolutivo significa innanzitutto chiedersi se fra le cellule di un tumore si verifichi un processo darwiniano; in secondo luogo, ciò implica indagare in quale misura questo processo è utile per comprendere il cancro. Nonostante l'entusiasmo provocato da questa ipotesi, il parallelo fra lo sviluppo del cancro e il modello darwiniano dell'evoluzione non è esente da problemi. La metafora ha bisogno di passare al vaglio delle critiche, prima che possa essere impiegata in modo fruttuoso allo studio e alla spiegazione del fenomeno del cancro⁴³⁶.

Una domanda cruciale è se l'interpretazione del cancro come fenomeno darwiniano sia di aiuto nella comprensione del fenomeno tumorale. Dal momento che l'evoluzione per selezione naturale è l'unica spiegazione per la comparsa di tratti complessi, si tratta di chiedersi se il cancro può essere considerato come l'accumulo di adattamenti tali da averlo reso un fenomeno complesso. Si tratta cioè di chiedersi se il fenomeno cancro è il risultato di una serie di adattamenti accumulatisi grazie all'evoluzione per selezione naturale.

I caratteri che la cellula cancerogena – dall'evasione dei sistemi di apoptosi e di immunoriconoscimento fino alla resistenza ai farmaci – sono senz'altro degli adattamenti complessi che essa ha sviluppato. Tuttavia essi potrebbero non essere il risultato di un'evoluzione cumulativa: potrebbe trattarsi di un cambiamento avvenuto in un solo momento, senza accumulazione. Ad esempio, è stato dimostrato che la resistenza del melanoma ad un determinato tipo di farmaco è dovuta alla soppressione di un esone e questo è un cambiamento unico, non il risultato di un adattamento complesso⁴³⁷. Questo non è, naturalmente, l'unico modo in cui un

⁴³⁶ A. Arnal et al. (2015), p. 543: “[...] scientists who try to explain oncogenesis will need to critically evaluate the metaphorical comparison of selective processes affecting cancerous cells with those affecting organisms—both similarities and differences need to be carefully considered. This approach seems essential for the applications of evolutionary biology to understand the origin of cancers, to control neoplastic progression, and to improve therapies.”

⁴³⁷ P.-L. Germain (2012), p. 781: “To give only one of the many available examples, it was recently shown that melanoma resistance to vemurafenib is due to a loss of exons necessary for the drug’s effect (Poulikakos et al. 2011). A cell that has lost the target of a drug with which the patient

tumore può sviluppare resistenza ai farmaci: si possono identificare altri meccanismi che non sono il frutto di un adattamento complesso. In questo caso, si può senz'altro dire che c'è evoluzione per selezione naturale – in quanto le cellule resistenti alle terapie vengono selezionate in quanto hanno una fitness maggiore – ma non vi è lo sviluppo di un adattamento complesso⁴³⁸. La difficoltà sta insomma nel comprendere la differenza tra accumulare cambiamenti e accumulare adattamenti: il cancro è senz'altro il risultato di una serie di cambiamenti che si sono accumulati, ma non si comprende fino a che punto essi possano essere interpretati come degli adattamenti⁴³⁹. Questo è il primo punto che può far dubitare del fatto che il cancro sia un fenomeno di evoluzione per selezione naturale.

Un'altra difficoltà di comprensione del cancro come fenomeno di selezione naturale è che, se il cancro non fosse altro che un fenomeno evolutivo come altri, esso non dovrebbe essere raro bensì all'ordine del giorno. In effetti, il cancro non è che l'evento finale di un lungo processo. Probabilmente, gli stadi iniziali si verificano molto più spesso di quanto non si pensi: semplicemente, essi non vanno a buon fine, per così dire, e non diventano dunque patologici. Solo una piccola parte dei processi potenzialmente cancerogeni sviluppano effettivamente dei tumori. Inoltre, lo sviluppo del cancro e la formazione delle metastasi è un processo che non è sempre lineare⁴⁴⁰. Questo mostrerebbe che non solo il cancro non può essere interpretato come una patologia cellulare, ma anche che l'interpretazione di tale fenomeno come un fenomeno esclusivamente tissutale risulta fuorviante⁴⁴¹. In effetti,

undergoes therapy, provided that it is still viable, will be selected for and increase in relative concentration. Again, this is clearly natural selection, but it is not a complex adaptation: they are rather one-shot changes that require no accumulation.”

⁴³⁸ Questo problema rientra nel problema più ampio di comprendere se l'evoluzione porti allo sviluppo di caratteri complessi o meno. Cfr. *supra* cap. 2.

⁴³⁹ Non tutti concordano sul fatto che la differenza tra una singola mutazione e un accumulo di mutazioni sia che nel primo caso non siamo di fronte ad un adattamento mentre nel secondo sì. In effetti, l'effetto di mutazioni multiple può essere cumulativo e determinare degli adattamenti complessi: accumulo di mutazioni e complessità, insomma, non sono caratteri mutuamente escludentesi. C. Lean, A. Plutinsky (2016), p. 53: “Whether or not a trait is due to a single mutation of large effect or many mutations of small effect is irrelevant to whether it is in fact an adaptation.”

⁴⁴⁰ P.-L. Germain, Laplane, L. (2017).

⁴⁴¹ M. Bertolaso (2016), p. 85: “Genes and cells – as autonomous parts and causal agents – cannot fully account for cancer (see Soto and Sonnenschein 2005; Baker and Kramer 2007; Bizzarri et al. 2008; Moss 2002), but functional organization of cells in the tissue alone does not account for development and for all the features of cancer either (cf. Chap. 4; Huang and Ingber 2006-2007; Heng et al. 2009). In tumours, cells lose their capacity to differentiate properly, but they also end up having a new, specific behaviour that we call ‘neoplastic’. Continuity and discontinuity, similarities and differences among parts in the overall functional stability of the system are difficult to understand without a deeper discussion of (the way scientific practice grasps) the intrinsic dynamic of biological

l'aumento di fitness di una determinata popolazione di cellule non implica sempre l'insorgere di una massa tumorale. Questo può mettere in difficoltà la concezione del cancro come un insieme di cellule selezionate per selezione naturale⁴⁴². Inoltre, se lo schema darwiniano si applica bene ai tumori di origine epiteliale, esso risulta più problematico per altri tipi di tumori. Infine, lo schema interpretativo secondo il quale il cancro è definibile come un fenomeno di evoluzione per selezione naturale si basa sul presupposto che lo stato normale di una cellula sia quello di quiescenza e che dunque la proliferazione derivi da un'alterazione. Si tratta però, di uno solo dei modelli interpretativi del fenomeno della tumorigenesi, che non sempre trova riscontro nella realtà dello sviluppo dei tumori. Esso si basa, cioè, sulla SMT, che non è l'unico modello di sviluppo del cancro possibile.

La teoria dell'evoluzione per selezione naturale, insomma, sembra utile per comprendere alcuni fenomeni che si constatano tra le cellule tumorali: tuttavia, questo non implica che una descrizione in termini evolutivi del cancro sia sufficiente a dare conto di tutte le sue caratteristiche⁴⁴³. Il rischio di ricadere in un paradigma riduzionista permane, allorché si cerca di ridurre il cancro ad un fenomeno di evoluzione per selezione naturale che avviene tra le cellule. Spiegare il cancro nei termini di adattamenti complessi non è sempre possibile, in quanto non tutte le variazioni che si verificano in esso rientrano in questa categoria. Si potrebbe pertanto sostenere che il cancro è una popolazione di cellule che evolve per selezione naturale, ma che non è una popolazione darwiniana: piuttosto, è un caso minimo di popolazione darwiniana⁴⁴⁴. Il fatto di poter essere descritto teoricamente come un fenomeno di evoluzione per selezione naturale fra le cellule non prova che effettivamente questa evoluzione si verifichi: piuttosto, sposta la nostra attenzione sul rapporto tra i vari livelli di selezione.

organizations and the kind of dependencies that are at work in the organismic dynamism, and that get compromised in the neoplastic process.”

⁴⁴² A. Aranda-Anzaldo (2001).

⁴⁴³ P.-L. Germain (2012), p. 784: “[...] natural selection seems useful to make sense, abstractly, of the big picture, but we should not expect too much from it. Although an evolutionary approach should be integrated to our general understanding of cancer (as is currently being done), I believe it should not reorient cancer biology in a major way.”

⁴⁴⁴ P.-L. Germain (2012).

La cellula cancerogena come individuo darwiniano

Un'ipotesi interessante, collegata con le spiegazioni evolutive del cancro, è quella che la cellula possa essere un individuo darwiniano: si è in effetti tentato di applicare alla cellula cancerogena i criteri stabiliti da Godfrey-Smith per definire un individuo darwiniano⁴⁴⁵. Si tratta di analizzare le cellule tumorali cercando di individuare la presenza dei seguenti criteri: la fedeltà di variazione; la quantità di variazioni; l'uniformità del paesaggio della fitness; la dipendenza tra i caratteri intrinseci di una cellula e la sua fitness; la specializzazione riproduttiva; l'integrazione fra le cellule. In tal modo, potremo stabilire se siamo o meno in presenza di un individuo darwiniano e se quindi le cellule tumorali formano una popolazione darwiniana. Naturalmente, le cellule di tumori diversi occuperanno posti diversi nello schema dell'individuo darwiniano: saranno, cioè, più o meno individui darwiniani⁴⁴⁶. Analizziamo qui questa ipotesi, in quanto può essere utile per la definizione dell'individuo biologico

Iniziamo con l'analizzare le variazioni all'interno del cancro. Le cellule di un organismo pluricellulare sono solitamente piuttosto stabili. Le cellule cancerogene, come abbiamo visto, presentano un'abbondanza di variazioni e una netta instabilità genetica. Data la quantità di mutazioni genetiche che possono interessare una popolazione di cellule cancerogene, pertanto, possiamo dire che la fedeltà di trasmissione è piuttosto bassa. Le cellule cancerogene, dunque, presentano un alto tasso di variazioni ma un basso tasso di fedeltà di eredità; questo farebbe pensare che non possa trattarsi di una popolazione darwiniana. In effetti, si constata che i tumori più aggressivi sono proprio quelli caratterizzati da una maggiore eterogeneità: la correlazione tra elevata eterogeneità e prognosi infausta è stata spesso rilevata, sebbene non se ne sia ancora compreso il motivo.

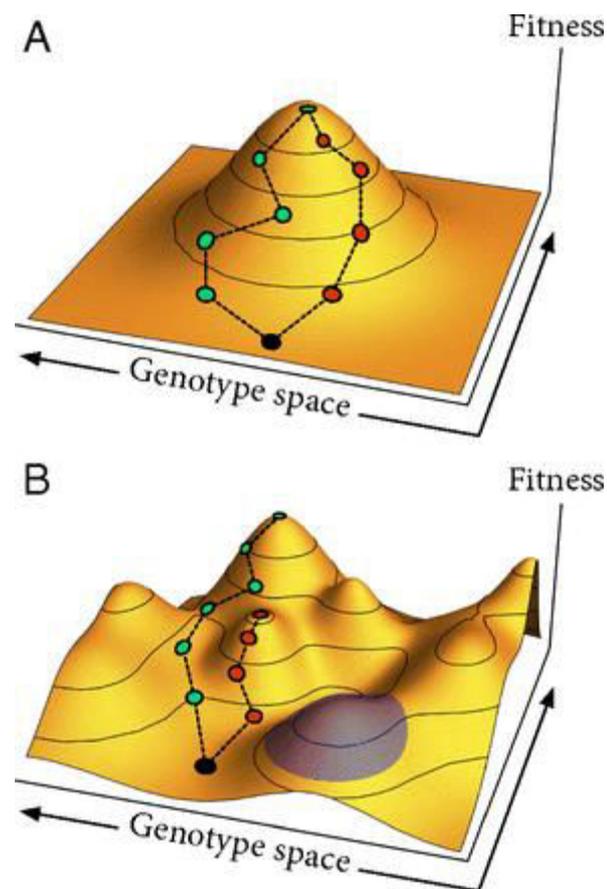
Vediamo poi il paesaggio della fitness⁴⁴⁷: immaginiamo di rappresentare sugli assi cartesiani la correlazione tra le variazioni dei caratteri individuali e la variazione di fitness. Poniamo i caratteri individuali sull'asse orizzontale e i valori di fitness sull'asse verticale: avremo così una sorta di paesaggio, in cui le valli corrispondono ai più bassi valori di fitness, e le montagne ai più alti. Il paesaggio della fitness è definito discontinuo se una leggera variazione di un tratto individuale comporta una

⁴⁴⁵ P. Godfrey-Smith (2009, 2011, 2013); *supra* p. 93.

⁴⁴⁶ L'analisi che segue è tratta da P.-L. Germain (2012).

⁴⁴⁷ P.-L. Germain (2012), p. 792.

drammatica variazione nei valori di fitness. Creare un paesaggio della fitness permette anche di prevedere il pendio fra due punti sulla base del pendio fra due punti adiacenti; i picchi fungono da attrattore, nel senso che stati adiacenti tenderanno verso quel picco. Il problema è che quando il paesaggio è fortemente discontinuo non è più possibile fare simili previsioni. Per Godfrey-Smith, la continuità del paesaggio di fitness è necessaria affinché si possa parlare di un caso paradigmatico di evoluzione.



2 J. Van Cleve, D.B. Weissman (2015)

Per quanto questo parametro sia difficile da stabilire, si può dire che tale paesaggio risulta più discontinuo nelle cellule tumorali che in quelle normali. Questo può essere dovuto al fatto che fra le cellule normali si è sviluppata una certa robustezza: essa fa sì che fra tali cellule non vi siano grandi variazioni di fitness nonostante le variazioni

individuali che vi possono essere. Si tratta di un meccanismo che si è sviluppato nel corso dell'evoluzione, in particolare nei metazoi: esso consente la sopravvivenza dell'organismo pluricellulare. È la robustezza⁴⁴⁸ che permette di “appianare” il paesaggio della fitness negli organismi pluricellulari: tale paesaggio risulterà dunque per lo più continuo e omogeneo. Il paesaggio della fitness delle cellule cancerogene, invece, è discontinuo, caratterizzato da alti e bassi repentini. In linea teorica, si potrebbe dunque stabilire se una cellula è normale o cancerogena guardando al suo paesaggio della fitness.

L'integrazione risulta essere un criterio più difficile da stabilire. Essa sembra essere data – nella definizione di Godfrey-Smith – prevalentemente dalla divisione del lavoro, nonché da un certo grado di mutua dipendenza. Questa integrazione è ciò che permette ad un'entità collettiva (quale un organismo pluricellulare) di mantenere i confini tra interno ed esterno. In particolare, la suddivisione del lavoro si traduce in una specializzazione riproduttiva: con essa si verifica il processo di de-darwinizzazione. La selezione naturale, in effetti, non agisce più a livello cellulare, dato che alcune cellule non sono chiamate a contribuire alla riproduzione dell'organismo. Questo è un punto fondamentale per la comprensione del cancro come fenomeno evolutivo, dato che esso rappresenta l'aggiramento, da parte delle cellule, di questo meccanismo di de-darwinizzazione. Finché l'organismo pluricellulare esercita efficacemente le sue costrizioni sulle cellule, esse non sono cancerogene, in quanto non competono tra loro. Quando la mutazione e la competizione tornano a livello cellulare, è allora che si verifica il fenomeno del cancro.

Tuttavia, bisogna fare attenzione a non considerare la cellula cancerogena come una cellula egoista. Spesso, infatti, si descrive così il fenomeno del cancro: vi è una cellula, la quale diventa egoista e invece di lavorare per il mantenimento dell'integrazione dell'organismo, lavora per incrementare la propria fitness. Tuttavia, questa interpretazione può risultare semplicistica, in quanto perde di vista la cooperazione che avviene tra le cellule cancerogene. In effetti, le cellule cancerogene sembrerebbero essere troppo integrate con le cellule normali per poter essere considerate veramente in competizione con esse. Basti pensare alla formazione di nuovi vasi sanguigni, necessaria perché vi sia la diffusione delle metastasi: essa non

⁴⁴⁸ Cfr. *infra* p. 187.

può avvenire senza un alto grado di cooperazione tra le cellule. Per quanto riguarda la specializzazione riproduttiva, essa risulta più plausibile se si adotta il modello delle cellule staminali cancerogene⁴⁴⁹: secondo questa ipotesi, le cellule tumorali sarebbero divise tra quelle che sono in grado di riprodursi e quelle che non lo sono, esattamente come le cellule somatiche e germinali all'interno di un qualunque organismo pluricellulare.

La specializzazione riproduttiva e la mutua dipendenza sono due modi di rendere la fitness individuale della cellula più dipendente dall'ambiente esterno che dalla variazione dei caratteri intrinseci. In linea teorica, più o meno ogni variazione di fitness dipende dall'ambiente. Invece, quello che si verifica nelle cellule tumorali è che in esse le differenze di fitness dipendono molto di più dai caratteri intrinseci della cellula di quanto non avvenga per le loro controparti sane. In una cellula normale, infatti, la velocità di riproduzione dipende strettamente dalla posizione in cui essa è collocata e dai segnali che riceve dall'esterno. Questa dipendenza dall'ambiente extra-cellulare fa sì che la cellula non sia sufficientemente autonoma per essere considerata un individuo darwiniano. In una cellula cancerogena ciò si perde, in quanto essa inizia a replicare indipendentemente dai segnali extra-cellulari. Tuttavia, non bisogna sottovalutare il ruolo del microambiente: basti pensare all'importanza della nicchia nello sviluppo delle staminali cancerogene⁴⁵⁰. È dunque senz'altro vero che le cellule normali e quelle cancerogene dipendono dall'ambiente in modo diverso. Tuttavia, non è possibile ridurre a questo la differenza tra le cellule normali e quelle tumorali.

Ricapitolando, le cellule cancerogene soddisfano i criteri per essere considerate delle entità che evolvono per selezione naturale: sono quindi almeno considerabili come una popolazione Darwiniana minima⁴⁵¹. In effetti, le cellule cancerogene sono senz'altro degli individui darwiniani più di quanto non lo siano quelle normali. Ci si può quindi chiedere se esse siano unità di selezione. Sebbene la selezione naturale non sia l'unica causa dell'eterogeneità che è constatabile tra le

⁴⁴⁹ Cfr. *supra* p. 123.

⁴⁵⁰ Cfr. *supra* p. 138.

⁴⁵¹ P.-L. Germain (2012), p. 796: "It should be uncontroversial by now that cancer cells are in general at least a minimal Darwinian population: they have the features required to undergo natural selection. Indeed, as mentioned earlier, tumour archaeology is best explained by natural selection. However, the observations made in the previous sections have shown that the typical picture of the cancer cell as a renegade cell, freed from the de-Darwinizing features of our somatic cells, is over-simplified".

cellule cancerogene, sembra che la letteratura ammetta che la loro sopravvivenza è differenziale. Il fatto che vi siano dei caratteri differenziali ereditari nelle cellule cancerogene, tuttavia, non è un criterio necessario e sufficiente per renderle delle unità di selezione. Ad esempio, la variazione è un criterio per l'evoluzione per selezione naturale: tuttavia, in nessuna popolazione vi è una presenza o assenza di variazione. Piuttosto, in ogni popolazione c'è un certo grado di variazioni, alcune delle quali sono influenti sulla fitness. L'evoluzione è impossibile in assenza di variazione, ma anche in presenza di una variazione eccessiva: in quest'ultimo caso, infatti, più che l'evoluzione un'entità rischia la distruzione, come è ben dimostrato dall'esito letale di molte forme di tumore.

L'idea che alla cellula cancerogena possa essere applicato un paradigma di individualità darwiniana è stato tuttavia sottoposto a critiche. Ad esempio, è stato sostenuto che le cellule cancerogene assomigliano molto di più a quelle normali di quanto non si pensi; e che, nonostante esse soddisfino i criteri di evoluzione per selezione naturale, non possono essere considerate delle popolazioni darwiniane⁴⁵². Infatti, dire che tra le cellule si verificano dei fenomeni di riproduzione e sopravvivenza differenziale non implica dire che tra esse si verifichi necessariamente un'evoluzione per selezione naturale. Questi due fattori – riproduzione e sopravvivenza differenziali – sono in effetti importanti, ma non si può dire che siano necessari e sufficienti perché avvenga un'evoluzione⁴⁵³. Si tende cioè a etichettare come un fenomeno di evoluzione per selezione naturale tutto ciò in cui si constatino questi fenomeni; tuttavia, questa lettura non è corretta in quanto non corrisponde effettivamente a ciò che si verifica nella realtà.

Inoltre, l'identità di una cellula non è indipendente dal suo contesto e dal tessuto di cui fa parte. Infatti, la struttura e l'orientazione della matrice modula a sua volta l'orientazione delle cellule che contiene. Per quanto riguarda il tessuto, nella maggior parte dei casi, esso si origina da cellule fondatrici, la cui progenie viene trattenuta nel foglio epiteliale dai meccanismi di adesione intercellulare. Ad esempio, nelle prime fasi embrionali i foglietti delle cellule epiteliali traggono origine in

⁴⁵² P.-L. Germain (2012).

⁴⁵³ P.-L. Germain (2012) “[...] a simplistic understanding of the formal conditions for evolution by natural selection, limited to a rather weak reading of the traditional requirement of inherited variations in fitness (for instance Ridley 2007). Indeed it is common to read in papers about cancer that “[t]he heritable variation of reproductive success in a population is necessary and sufficient to cause natural selection” (Merlo et al. 2006, p. 927, emphasis added; see also Pepper et al. 2009; Heng et al. 2010).”

questo modo. Un altro esempio di meccanismo complesso è quello che coinvolge la migrazione cellulare: una popolazione di cellule ne invade un'altra e si aggrega con essa. In entrambi i casi, le cellule che costituiscono un tessuto si riconoscono a vicenda: è provato, infatti, che esse si riassociano piuttosto tra loro che con cellule appartenenti ad altri tessuti.

Un altro criterio importante per la definizione di un individuo darwiniano è la massimizzazione della fitness: per essere un individuo darwiniano, la cellula deve essere considerata il livello nel quale sono più evidenti i benefici di fitness⁴⁵⁴. La cellula, cioè, deve essere avvantaggiata più del livello inferiore (il gene) o superiore (l'organismo). Questo è il punto sul quale la definizione dell'individualità della cellula cancerogena è più delicata: in effetti, sembrerebbe che i meccanismi che sono alla base della carcinogenesi avvantaggino innanzitutto la cellula⁴⁵⁵. Tuttavia, spesso il cancro è letale per l'organismo in cui si sviluppa, o comunque lo danneggia fortemente, al punto che la sopravvivenza della stessa massa tumorale sembra essere messa in pericolo dalla morte dell'individuo. Questo sembra essere vero per tutti i tumori finora conosciuti eccetto il tumore facciale del diavolo: tuttavia, non si può basare un'ipotesi – quale quella dell'individualità della cellula cancerogena – su un caso che rappresenta un'eccezione. Per questo, il criterio della massimizzazione della fitness a livello cellulare presenta seri limiti, che non consentono facilmente di classificare la cellula cancerogena tra gli individui darwiniani.

Un'altra difficoltà dell'analogia tra le cellule cancerogene e un'altra entità, che vive libera in natura e subisce un processo di adattamento finalizzato all'evoluzione. Non si può, in effetti, paragonare le cellule in un organismo agli organismi in un ambiente naturale: le cellule di un organismo, infatti, subiscono delle costrizioni da parte dell'organismo, che quest'ultimo non subisce da parte del suo ambiente.

In ogni caso, tutte queste considerazioni portano alla conclusione che per definire il cancro e le cellule cancerogene è necessario ricorrere a delle categorie relazionali⁴⁵⁶. In particolare, l'analisi del cancro sposta la prospettiva da un'analisi evolutiva ad un'analisi funzionale. Vedremo nel capitolo successivo, in effetti, che il

⁴⁵⁴ Cfr. *supra* p. 24.

⁴⁵⁵ Cfr. *supra* p. 162.

⁴⁵⁶ M. Bertolaso (2016), p. 106 e segg.

concetto di funzione è relazionale, in quanto è necessariamente riferito ad un sistema più ampio. È necessario dunque capire in che modo una teoria delle funzioni può apportare un contributo alla comprensione del fenomeno cancerogeno e, allo stesso tempo, chiarire la struttura essenzialmente gerarchica delle entità biologiche.

PARTE III

INDIVIDUI E SISTEMI ORGANIZZATI

Capitolo 5: L'individuo come organizzazione funzionale

In questo capitolo verrà proposta una definizione dell'individuo come entità organizzata, funzionale e gerarchica. Il dibattito analizzato nella prima parte di questa tesi sui vari livelli di individualità evolutiva porta a cercare di definire in che modo l'individuo evolutivo si organizza in livelli. Sembra in effetti evidente che varie teorie che hanno preso piede in filosofia della biologia – da quella delle transizioni evolutive a quella dell'evoluzione multilivello – cercano di fare i conti con i vari livelli di individualità, al fine di arrivare a definire in che modo ogni livello si costituisce ed evolve. Essere organizzato in livelli è qualcosa che caratterizza e definisce l'individuo evolutivo, al punto da portare ad un ripensamento della Sintesi Moderna⁴⁵⁷. Una filosofia dell'individuo biologico è dunque chiamata a fare i conti con quest'organizzazione in livelli, che sembra essere costitutiva dell'individuo stesso. In tal modo, anche la teoria della selezione multi-livello trova la sua spiegazione in un più ampio quadro metafisico.

1. Organizzazione

Il vivente e l'organizzazione

L'organizzazione è la caratteristica fondamentale dei viventi: cerchiamo dunque di capire come si può definire l'organizzazione in biologia. Sin dalle origini della biologia, l'essere vivente è stato concepito come un sistema in grado di auto-determinarsi e automantenersi. Questa definizione del vivente è stata fornita da Kant nella *Critica del Giudizio*⁴⁵⁸: egli ritiene che proprio la capacità di essere all'origine

⁴⁵⁷ Per un'analisi dettagliata del rapporto tra la Sintesi Moderna e il concetto di gerarchia: N. Eldredge (1985).

⁴⁵⁸ Kant (1790), p. 429: “In un simile prodotto della natura ogni parte è pensata come esistente solo per mezzo delle altre, e per le altre e il tutto, vale a dire come uno strumento (organo); il che però non basta (perché potrebbe essere anche uno strumento dell'arte, e quindi essere rappresentata solo come uno scopo possibile in generale); solo allora e solo per questo un tale prodotto, in quanto essere organizzato e che si organizza da sé, può esser chiamato un fine della natura”.

della propria organizzazione sia ciò che distingue i sistemi viventi dai non viventi. Nei secoli successivi, tale definizione del vivente come sistema auto-organizzantesi ha avuto una larga fortuna. Ad esempio, Claude Bernard sostiene che l'organismo è "un'impalcatura di elementi anatomici", per il quale il determinismo si rivela insufficiente⁴⁵⁹.

La peculiarità degli esseri viventi in quanto sistemi organizzati è di essere dei sistemi "aperti", ossia dei sistemi che mantengono la loro organizzazione pur scambiando continuamente informazioni ed energia con l'ambiente esterno⁴⁶⁰. Il vivente è definibile come un sistema aperto e lontano dall'equilibrio, in quanto sopravvive attraverso uno scambio continuo di materia ed energia con l'ambiente circostante. Ciò che caratterizza i sistemi viventi è quindi, da una parte, uno scambio con l'ambiente esterno, e dall'altra la chiusura intesa come organizzazione ciclica e non lineare. In quest'ottica, l'organizzazione è ciò consente al vivente di mantenere la propria identità e, allo stesso tempo, l'interazione con l'esterno, in quanto entrambe sono cruciali per la sua sopravvivenza. Le considerazioni sugli esseri viventi come strutture organizzate sono attualmente all'origine della teoria organizzazionale, secondo la quale un tratto T svolge una determinata funzione F in un sistema O se contribuisce a mantenere l'intero sistema nel suo stato organizzato. Avere una funzione vuol dire quindi esercitare un'azione di costrizione su un processo all'interno di un sistema⁴⁶¹. Per fare un esempio di un sistema biologico che si automantiene, generando i suoi stessi vincoli causali, pensiamo al sistema circolatorio e al suo ruolo nel trasportare l'ossigeno. Nel suo complesso, il sistema cardio-circolatorio, si autogenera e si automantiene in maniera costante⁴⁶².

Non a caso, organismo e organizzazione hanno la stessa radice: l'organismo sembra essere per definizione un essere organizzato⁴⁶³. La definizione di un organismo è quindi quella di essere un sistema organizzato e automantenentesi. La

⁴⁵⁹ C. Bernard (1878), t. H, p. 2: "C'est en dernière analyse un échafaudage d'éléments anatomiques. Chacun de ses éléments a son existence propre, son évolution, son commencement et sa fin."

⁴⁶⁰ I. Prigogine, G. Nicolis (1977).

⁴⁶¹ M. Montévil, M. Mossio (2015), p. 191: "Firstly, as argued recently (Mossio et al., 2009; Saborido et al., 2011) and mentioned briefly in section 3 above, we claim that constraints subject to closure constitute biological functions. Within this framework, performing a function is equivalent to exerting a constraining action on an underlying process or reaction. All kinds of biological structures and traits to which functions can be ascribed satisfy the definition of constraint given above, albeit at various different temporal and spatial scales."

⁴⁶² M. Montévil, M. Mossio (2015), p.186.

⁴⁶³ G. Canguillhem (1966), p. 212.

definizione di organismo è divenuta di particolare interesse negli ultimi anni in filosofia della biologia, al punto da fare parlare di un vero e proprio ritorno dell'organismo⁴⁶⁴. Il concetto di organismo è un concetto ibrido, al margine tra la metafisica e la biologia⁴⁶⁵. È definito solitamente come un'entità, unicellulare o multicellulare, caratterizzata da una composizione biochimica specifica, che gli consente di funzionare in modo coerente e mantenere la propria integrità nel tempo. Da sempre, sia la filosofia che la biologia hanno considerato l'organismo come l'individuo biologico per antonomasia; lo stesso Darwin ha elaborato la sua teoria proprio per spiegare le differenze fenotipiche che si riscontrano tra gli organismi di una stessa specie⁴⁶⁶. Nella tradizionale visione darwiniana della selezione naturale, l'organismo individuale riveste un ruolo cruciale. Sono gli organismi che presentano delle variazioni fenotipiche e che si adattano all'ambiente; tra gli organismi si registrano le variazioni di fitness; e la riproduzione differenziale degli organismi porta all'evoluzione della specie. In conclusione, sono gli organismi che evolvono; e l'organismo è l'unità di selezione. D'altronde, unità più inclusive – quali il gruppo – erano considerate da Darwin come secondarie e non necessarie; mentre l'esistenza del gene era ancora ignota.

In generale, un organismo è definito come un'entità soggetta alle leggi naturali – le stesse che controllano il resto del mondo fisico – tuttavia, gli organismi e le loro parti vengono controllati anche da una seconda fonte di causalità, ossia il programma genetico. L'assenza o la presenza di programmi genetici indica il confine netto tra l'inanimato e il mondo vivente⁴⁶⁷. Secondo un'altra definizione, gli organismi sono caratterizzati da tre attributi principali: l'organizzazione, il flusso dinamico di processi e la storia⁴⁶⁸. O ancora, potremmo proporre la definizione dell'organismo individuale come di un'entità vivente le cui parti sono mutualmente dipendenti le une dalle altre per la riproduzione, che presentano, cioè, una fitness di gruppo che fa sì

⁴⁶⁴ C. Wolfe (2010), J.W. Pepper, M.D. Herron (2008).

⁴⁶⁵ C.T. Wolfe (2010).

⁴⁶⁶ R.A. Wilson (2005), p. 15.

⁴⁶⁷ E. Mayr (1988), p. 36: "At the same time that an exclusively physicalist approach to organisms was being questioned, the influence of the vitalist was also diminishing, as more and more biologists recognized that all processes in living organisms are consistent with the laws of physics and chemistry, and that the differences which do exist between inanimate matter and living organisms are due not to a difference in substrate but rather to a different organization of matter in living systems."

⁴⁶⁸ L. Bertalanffy (1952), p. 109: "Organisms are characterized by three principal attributes: organization, dynamic flow of processes, and history."

che l'intero organismo si riproduca come un'unica entità⁴⁶⁹. L'organismo funziona insomma grazie ad un elevato livello di cooperazione tra le parti, che evita i conflitti e favorisce l'emergere di una fitness di livello superiore è molto diffusa: si tratta, d'altronde, della stessa idea che è alla base dello studio delle transizioni evolutive e che porta a parlare di "organismalità" come di una caratteristica che è propria non solo degli organismi ma di entità a vario livello⁴⁷⁰.

Proprio l'organizzazione è ciò che permette all'essere vivente di mantenere la propria identità attraverso il tempo e di conservare altresì la dinamica delle parti tra loro. Già Woodger, biologo teorico dei primi anni del '900, sosteneva che l'organizzazione è la colonna vertebrale dell'organismo⁴⁷¹. Le scoperte della biologia molecolare non hanno fatto che accrescere e affinare le conoscenze sulla peculiarità dell'organizzazione dell'organismo e sul modo in cui essa si può paragonare ad altre forme di organizzazione in biologia.

Se quindi in natura non si può parlare di una complessità crescente, giacché l'evoluzione non ha come risultato necessario un accrescimento della complessità⁴⁷², si può tuttavia parlare di tipi di organizzazione diversi, talvolta inglobati gli uni negli altri come in una matryoska. Il gene, in quanto entità organizzata, contribuisce al funzionamento dell'organismo, il quale è a sua volta un'entità organizzata che fa parte di sistemi organizzati più vasti, quali la specie o addirittura l'ecosistema. Il vivente è dunque una scala di organizzazione: la stessa teoria della selezione multilivello, provando l'esistenza di livelli di selezione diversi e l'interazione complessa che sussiste tra essi, sembra andare in questa direzione.

⁴⁶⁹ H.J. Folse 3rd, J. Roughgarden (2010), p. 449: "[...] an individual organism is a living entity in which the components are interdependent on one another for reproduction, such that fitness is exported from the lower to the higher level and the whole organism reproduces itself to create a similar entity with heritable fitness."

⁴⁷⁰ D.C. Queller, J.E. Strassmann (2009), p. 3144: "We suggest that the essence of organismality lies in this shared purpose; the parts work together for the integrated whole, with high cooperation and very low conflict."

⁴⁷¹ J.H. Woodger (1929).

⁴⁷² Cfr. *supra* cap. 2.

Una definizione di organizzazione in biologia

Per comprendere in che modo si può pensare all'organizzazione in biologia, si può partire dal modello proposto dalla Mitchell⁴⁷³: tale modello vuole dimostrare come possano emergere dei gruppi ordinati da un'associazione casuale di parti. In tale modello, si parte dal presupposto che gli individui abbiano soglie di risposta associate a stimoli che danno origine ad un comportamento, che a sua volta condiziona tale livello di stimoli. Questi sono i meccanismi alla base del comportamento di molti animali: allorché vivono in gruppi, le azioni di alcuni animali in risposta a degli stimoli comuni cambiano lo stimolo ambientale degli altri. Pertanto, per riprendere l'esempio delle colonie di insetti, la selezione a livello di colonia potrebbe cambiare la struttura organizzativa della colonia agendo sui caratteri che influenzano i parametri sistemici.

Il modello corrisponde ad una sorta di protosocietà. Immaginiamo una rete di nodi, ognuno dei quali avente due posizioni, *on* e *off*. Ogni nodo ha un input e un output, attraverso i quali riceve e dà informazioni agli altri nodi ai quali è connesso. Tale rete è collegata, tramite funzione binaria, ad un altro insieme, che è quello che stabilisce se i singoli elementi devono essere posizionati su *on* o *off*. In tale sistema vi è una soglia, che determina quanti nodi devono essere su *on* perché il sistema si attivi. Per utilizzare un esempio, si può pensare all'influenza che il lavoro delle api operaie ha sulla struttura della colonia. Ad esempio, un'ape operaia sa che deve riempire le celle del favo quando il numero di quelle vuote è al di sopra della soglia minima stabilita. In tal modo, l'azione delle api sul favo modifica la struttura dell'intera colonia. Per fare un altro esempio, si può mostrare come la selezione naturale struttura l'organizzazione della colonia agendo sulle variazioni ereditabili della regina. La selezione naturale opera sui parametri dinamici del sistema; i membri della colonia possono avere proprietà comportamentali e di sviluppo solo indirettamente selezionabili, che influiscono su questi parametri. Questo significa, ad esempio, che il numero degli elementi di un sistema influenza la selezione sui membri stessi del sistema: la selezione, quindi, non opera mai su un elemento isolato di un sistema, ma anche su quelli che fanno parte dello stesso sistema. Allo stesso tempo, la selezione che opera sull'intero sistema, influenza la composizione del sistema stesso.

⁴⁷³ S.D. Mitchell (2003), p. 41.

L'errore del dibattito sulle unità di selezione sta proprio nell'aver cercato di individuare una sola entità, ontologicamente privilegiata, che potesse fungere da unità di selezione. Così facendo, tale dibattito ha oscurato la dimensione complessa del fenomeno evolutivo, che prevede entrambi i fenomeni di trasmissione e interazione e che coinvolge in maniera inscindibile l'entità e il suo ambiente⁴⁷⁴.

Questo modello spiegherebbe in che modo la divisione del lavoro emerge tra gli individui quando condividono un nido. Esso si potrebbe applicare anche alle cellule di un organismo pluricellulare: la posizione di ogni cellula infatti influenza quelle delle altre. La posizione della cellula in effetti non è casuale, ma contiene delle informazioni: basti pensare che il nucleo si dispone all'interno della cellula in base alla funzione che questa svolge. L'insorgere di una condizione patologica come quella del cancro non è dunque unicamente dovuta alla variazione sopravvenuta in una cellula, in quanto le cellule di un tessuto si influenzano tra loro come in una sorta di "protosocietà". Questo confermerebbe che il cancro come fenomeno patologico non è comprensibile solo come un fenomeno di selezione naturale che si verifica tra le cellule. La selezione naturale è in effetti sempre all'azione sul livello cellulare, in quanto abbiamo mostrato più volte che l'emergenza di un livello superiore non determina la fine dell'azione della selezione naturale sul livello inferiore.

L'organizzazione è dunque una gerarchia di entità complesse, sulle quali la selezione naturale agisce in modo differenziato. Essa è tipica di un sistema robusto, ossia in grado di resistere e reagire alle variazioni. Grazie all'organizzazione, un sistema è in grado di svolgere le funzioni che gli sono proprie. Per questo, per comprendere l'organizzazione biologica è necessario indagare il concetto di funzione e gerarchia. Nelle pagine che seguono si identificheranno i criteri che permettono di definire un'entità come organizzata e si cercherà di dimostrare che l'organizzazione è una caratteristica intrinseca dell'individuo biologico.

⁴⁷⁴ S.D. Mitchell (2003), p. 75: "The analysis of evolution by natural selection as a two step process allows the question of *the* unit of selection to be solved by being dissolved. Entities are required for both steps. Dawkins and Brandon, in their effort to defend competing units of selection, have contributed substantially to our understanding of the processes of transmission and interaction respectively. Even so, the search for an ontologically privileged unit threatens to distort the complexity of the processes and obscure important relationship between transmission and interaction. In giving up the search for a single unit, evolution by natural and its requisite ontological commitments are better understood."

Organizzazione e superorganismo

Vediamo un esempio tratto dalla biologia che, unitamente a quello già illustrato del cancro, ci permetterà di delineare le caratteristiche di un sistema biologico organizzato. Si tratta del caso degli insetti sociali⁴⁷⁵: con tale termine si indicano delle specie di insetti, caratterizzati da una forte integrazione, una divisione del lavoro e una specializzazione riproduttiva. Un esempio ben noto è la colonia di api, nelle quali solo la regina ha una funzione riproduttiva, mentre le api operaie sono incaricate di raccogliere cibo e di provvedere ad accudire le uova. Questo mostra bene una delle peculiarità degli insetti sociali, cioè che i membri della colonia sono diversi fra loro, sia da un punto di vista morfologico che funzionale: l'ape regina, ad esempio, è più grande degli altri membri della colonia ed è la sola che depone le uova. Per indicare il comportamento di tali insetti, è stato coniato il termine di "eusocialità": tale termine definisce tutta una serie di tratti, quali le cure parentali collettive, la suddivisione del lavoro, la specializzazione riproduttiva e l'esistenza di caste sterili⁴⁷⁶, ossia quei tratti che accomunano tutti gli insetti sociali. Questo esempio mette in luce la prima delle caratteristiche dell'organizzazione biologica, ossia la cooperazione.

La cooperazione tra gli insetti facenti parte di una colonia viene spiegata con l'esistenza di un livello di selezione superiore, ossia quello della colonia. Gli individui che fanno parte di una colonia di insetti sociali, cioè, non sono paragonabili – dal punto di vista della selezione naturale – agli organismi di una specie, quanto piuttosto alle cellule di un organismo pluricellulare. In effetti, il livello di selezione principale non è quello del singolo insetto, ma quello dell'intera colonia: la selezione naturale agisce sulla colonia come un tutto integrato, esattamente come su un organismo. Da qui il termine "superorganismo"⁴⁷⁷: all'interno della colonia vi è una coesione tale da paragonarla ad un organismo multicellulare, le cui parti cooperano al mantenimento funzionale del tutto. Questa teoria avvicina individuo e gruppo, in quanto, a livello matematico, non vi sono differenze tra un organismo individuale e

⁴⁷⁵ S.D. Mitchell (2003).

⁴⁷⁶ E.O. Wilson, B. Hölldobler (2005), p. 13367: "In eusociality, an evolutionarily advanced level of colonial existence, adult colonial members belong to two or more overlapping generations, care cooperatively for the young, and are divided into reproductive and nonreproductive (or at least less-reproductive) castes."

⁴⁷⁷ W.M. Wheeler (1911), E. Sober, D.S. Wilson (1994), A. Gardner, A. Grafen (2009).

un gruppo clonale⁴⁷⁸. Come abbiamo esplorato nei capitoli precedenti, entrambe sono in effetti delle unità di selezione. L'organismo è infatti un'unità di selezione nell'evoluzione del tratto T, se uno dei fattori alla base della sua evoluzione ha fornito un vantaggio all'organismo; allo stesso modo, il gruppo è un'unità di selezione se tali fattori hanno invece fornito un vantaggio al gruppo⁴⁷⁹.

La teoria del superorganismo si origina inizialmente per dare conto dell'organizzazione dell'ecosistema. Più precisamente, il termine superorganismo viene coniato da James Hutton per riferirsi alla Terra, e viene ripreso in chiave ecologica è Frederick Clements, ecologista americano, agli inizi del XX secolo. Nel 1918 egli propose un modello teorico secondo il quale l'intera comunità di piante è un organismo individuale: alla base di questa concezione vi era l'osservazione che la popolazione risponde in modo omogeneo ai cambiamenti dell'ambiente, accrescendosi o diminuendo come si trattasse di un solo organismo⁴⁸⁰. In seguito, questo modello è stato utilizzato nel dibattito sullo statuto degli organismi coloniali e degli insetti sociali.

Vi sono due approcci moderni al superorganismo. Il primo è quello di Wheeler, il quale studia le caratteristiche di una colonia di formiche e in che modo essa possa essere descritta attraverso un confronto con l'organismo⁴⁸¹. Egli definisce innanzitutto l'organismo come un sistema di attività complesso, coordinato e per questo individualizzato. Essere un individuo, cioè, è una caratteristica primaria per essere organismo e va di pari passo con l'essere un sistema coordinato⁴⁸². Inoltre, l'organismo ha tre proprietà fondamentali, che sono la capacità di nutrirsi, di riprodursi e di proteggere la prole. Esistono organismi molto semplici, quali i protozoi, e poi esistono organismi più complessi, che sono solitamente un aggregato di cellule. La convinzione dell'autore, tuttavia, è che siano organismi anche sistemi viventi quali le colonie di formiche e che le teorie della biologia saranno incomplete

⁴⁷⁸ A. Gardner, A. Grafen (2009), p. 310: "In fact, we have found (perhaps unsurprisingly) that there is no mathematical difference between an individual organism and a clonal group, in this respect."

⁴⁷⁹ E. Sober, D.S. Wilson (1994), p.536: "The organism was a unit of selection in the evolution of the trait T iff one of the factors that influenced T's evolution was that T conferred a benefit on organisms. The group was a unit of selection in the evolution of the trait T iff one of the factors that influenced T's evolution was that T conferred a benefit on groups."

⁴⁸⁰ F.E. Clements (1918), p.6: "[...] habitat and population act and react upon each other, alternating as cause and effect until a state of equilibrium is reached. The factors of the habitat are the causes of the responses or functions of the community, and these are the causes of growth and development, and hence structure, essentially as in the individual."

⁴⁸¹ W.M. Wheeler (1911).

⁴⁸² W.M. Wheeler (1911).

finché non daranno conto anche di questo ed altri fenomeni di organizzazioni complesse. In effetti, la colonia di formiche è un individuo, in quanto agisce in modo unitario e presenta una cooperazione tra gli insetti che la compongono. Inoltre, essa presenta tutte quelle caratteristiche che abbiamo visto come proprie delle transizioni evolutive, quali la specializzazione funzionale e la soppressione dei conflitti a livello inferiore⁴⁸³. La colonia di formiche è dunque un organismo coloniale, che ha anche un sistema di regolazione analogo a quello dell'organismo pluricellulare. Più che una metafora sembra dunque che l'autore sostenga che è proprio il funzionamento stesso della colonia che deve essere compreso come quello di un organismo. Anche i comportamenti altruistici potrebbero essere spiegati più facilmente da questa prospettiva. Questo porterebbe a sostenere l'ipotesi che tutti gli organismi sono colonie, a varie scale⁴⁸⁴. In effetti, quello che rende la colonia un individuo – che permette cioè di definirla cioè un superorganismo – è il fatto di avere un'organizzazione peculiare. La colonia non è solo una somma di parti, ma funziona grazie al modo in cui le parti sono organizzate fra loro. Questo indica quanto l'organizzazione sia importante per definire l'individuo biologico.

La teoria del superorganismo ha preso sempre più piede nella letteratura in filosofia della biologia e le colonie di insetti sono divenute via via più studiate proprio per le sfide che esse pongono alla teoria dell'evoluzione⁴⁸⁵. Recentemente, è stato proposto che l'organizzazione di una colonia di insetti si basi su quattro caratteristiche ricorrenti: la cooperazione tra gruppi appartenenti alla stessa famiglia, la presenza di un meccanismo di cooperazione più complesso in colonie più larghe, il rapporto inversamente proporzionale tra la quantità della prole e la dimensione della colonia e l'influenza di fattori ecologici, quali ad esempio la quantità di risorse⁴⁸⁶. Si tratta, insomma, di un'organizzazione che ha un equilibrio particolare, al punto da ricordare il tiro alla fune: l'equilibrio evolutivo è perfetto sebbene i livelli superiori abbiano un controllo incompleto su quelli inferiori e la prole dei livelli inferiori sia scarsa o inesistente (come nel caso delle caste operaie sterili). La parentela

⁴⁸³ Cfr. *supra* p. 79 e segg.

⁴⁸⁴ W.M. Wheeler (1911), p. 324: "If the cell is a colony of lower physiological units, or biophores, as some cytologists believe, we must face the fact that all organisms are colonial or social and that one of the fundamental tendencies of life is sociogenic."

⁴⁸⁵ M. Haber (2013).

⁴⁸⁶ H.K. Reeve, B. Holldobler (2007).

all'interno del gruppo modula il grado di cooperazione: l'eterogeneità genetica diminuisce la cooperazione⁴⁸⁷.

Fra gli altri filosofi che hanno teorizzato questo modello, non si può non citare Sober e Wilson⁴⁸⁸: essi ripropongono la teoria di Wheeler per dare conto dei comportamenti altruistici, ossia quelli che incrementano la fitness di gruppo a scapito di quella dell'individuo. La teoria del superorganismo, inoltre, potrebbe spiegare degli altri tratti di un certo individuo – ad esempio perché una zebra corre veloce – in funzione del vantaggio che ne trae l'individuo in questione. Quello che più interessa della metafora del superorganismo è che essa utilizza l'organismo come un modello di integrazione e cooperazione tra le parti. Il termine “superorganismo” si origina in effetti proprio dall'idea che un'entità, pur sembrando una colonia, si comporta come un organismo. Il concetto di superorganismo, pertanto, presenta un innegabile vantaggio: consente un approccio comparativo per descrivere il loro comportamento e quello degli organismi⁴⁸⁹. Una simile spiegazione salva il senso comune e, allo stesso tempo, rende conto della coesione di alcune colonie, che non sono semplicemente dei gruppi di individui della stessa specie. Il fenomeno delle transizioni evolutive non fa altro che confermare che in realtà non vi è alcuna differenza – dal punto di vista evolutivo – tra le cellule che compongono un organismo e gli organismi che compongono una colonia: sono entrambi degli aggregati complessi, funzionalmente integrati e coesi⁴⁹⁰. Se dunque l'organismo multicellulare è un individuo biologico, colonie e insetti sociali possono, a giusto titolo, essere definiti “superorganismi”. Pertanto, secondo i sostenitori di questa teoria, il superorganismo non è semplicemente una metafora, ma un concetto utile a comprendere l'organizzazione in livelli sia dell'organismo individuale sia un gruppo clonale quale può essere una colonia di insetti.

Tuttavia, vi sono alcuni motivi che farebbero preferire la sua interpretazione metaforica. Quella del superorganismo sarebbe, cioè, una metafora utile a rendere l'idea del funzionamento di una colonia di insetti, non priva di alcuni limiti.

⁴⁸⁷ Vedi nozione di *kin selection*, *supra* p. 49 e segg.

⁴⁸⁸ E. Sober, D.S. Wilson (1994).

⁴⁸⁹ M. Haber in Bouchard, Huneman (2013), p. 197.

⁴⁹⁰ S.D. Mitchell (2009), p. 15: “Clearly an organism such as a human being, with 46 chromosomes approximately 210 different cell types, and more than 30,000 genes, strikes some resemblance to a social organization, like a honeybee colony with its four worker castes and tens of thousands of individual workers engaged in a variety of coordinated tasks.”

Innanzitutto, vi è una varietà di modi in cui una colonia di insetti può essere organizzata, e non tutti rispettano necessariamente questo modello del superorganismo. Il superorganismo ideale sarebbe quello nel quale sono state eliminate tutte le variazioni genetiche tra gli individui che fanno parte di una colonia, e rimosse dunque tutte le possibili fonti di conflitto attraverso dei meccanismi di de-darwinizzazione, quali la meiosi, meccanismo che permette che non tutte le variazioni a livello genetico abbiano un'influenza sulla fitness⁴⁹¹. Questo si verifica in effetti in alcune strategie riproduttive, quali la aploidia, ossia il meccanismo che determina il sesso in base al numero di gameti presenti, o le strategie di accoppiamento che si osservano fra gli insetti sociali. Se si restringono in questo modo i criteri, tuttavia, i candidati allo stato di "superorganismo" potrebbero essere davvero pochi⁴⁹². Pertanto, un modello che abbia dei criteri molto generici sarebbe troppo vago e rischierebbe di includere un po' tutti i fenomeni; viceversa, se si richiedessero dei criteri troppo restrittivi non si avrebbero quasi più superorganismi. Il modello di superorganismo è in effetti una popolazione suddivisa al suo interno in diversi gruppi, le cui proprietà variano in modo tale da influenzare la fitness dell'intero gruppo ma priva di differenze di fitness all'interno del gruppo medesimo.

La critica principale a questo modello, tuttavia, è che esso si basa su una concezione weismanniana dell'individuo, già messa in questione da Buss⁴⁹³: quest'ultimo, infatti, mostrò che l'immagine ideale del funzionamento della cellula in un individuo non è uguale a quello dell'individuo attraverso la specie. La concezione dell'organizzazione funzionale *à la* Weismann su cui si basa il modello del superorganismo rischia, pertanto, di far dimenticare la varietà di modi in cui gli insetti sono organizzati: la specializzazione riproduttiva non è in effetti l'unica forma di organizzazione, tanto più che la struttura riproduttiva di una popolazione può cambiare nel tempo⁴⁹⁴. In effetti, il numero di nascite o di morti all'interno di una popolazione può far variare le frequenze alleliche al suo interno. Inoltre, il ruolo centrale della barriera di Weismann è stato ridimensionato da recenti ricerche in filosofia della biologia. La permeabilità della barriera di Weismann sembra in effetti

⁴⁹¹ A. Gardner, A. Grafen (2009).

⁴⁹² S.D. Mitchell (2003): secondo l'autrice, la principale critica che può essere mossa alla teoria di Sober e Wilson è proprio quella di utilizzare dei criteri troppo restrittivi.

⁴⁹³ L. Buss (1987), p. 3: "Patterns of development which violate Weismann's doctrine were well known at the time when Mendelian genetics became wedded to natural history to form the modern synthetic theory of evolution."

⁴⁹⁴ S.D. Mitchell (2003), p. 13 e segg.

verificarsi in alcuni casi, quali la trascrittasi, o DNA polimerasi RNA dipendente⁴⁹⁵. Si tratta di un processo nel quale viene copiata l'informazione genetica dall'RNA al DNA, mettendo così in questione non solo il dogma centrale della biologia molecolare, ma anche l'idea di una impossibilità del passaggio dell'informazione dalle cellule germinali a quelle somatiche.

In secondo luogo, la selezione non è la sola forza organizzativa. Un vivente può certamente essere organizzato in un determinato modo in conseguenza della selezione naturale, in quanto questo consente un aumento di fitness; tuttavia, non sempre è esplicativo ricorrere all'aumento di fitness per spiegare una determinata organizzazione. L'adattamento è dunque un concetto cruciale per capire l'organizzazione in natura: tuttavia, esso non basta a dare conto dei singoli fenomeni. Se quindi la selezione naturale è la causa remota, non è detto che essa sia sempre la causa prossima⁴⁹⁶. Per quanto riguarda il rapporto tra la selezione naturale e l'organizzazione, bisogna innanzitutto chiarire che la selezione naturale non è l'unica forza di organizzazione della vita. L'adattamento ad un nuovo ambiente è uno dei motori della creazione di sistemi organizzati, ma questi ultimi non possono essere interamente ridotti alla selezione naturale⁴⁹⁷. Abbiamo in effetti visto alcune critiche al potere esplicativo della selezione naturale. In particolare, lo studio delle transizioni evolutive ci ha portato ad analizzare i limiti dell'ipotesi secondo la quale la nascita di livelli di organizzazione superiore avvenga sotto la spinta della selezione naturale⁴⁹⁸. Per riprendere l'idea di Gould sugli adattamenti, possiamo dire che nella realtà risulta difficile stabilire se tale organizzazione è il risultato della selezione naturale, come sostengono le transizioni evolutive, o un suo sottoprodotto, un po' come i pennacchi di San Marco⁴⁹⁹. Oppure, potremmo addirittura pensare che l'organizzazione sia il presupposto della selezione naturale. Il rapporto tra organizzazione e selezione naturale, insomma, è complesso ed è difficile stabilire un nesso di causa ed effetto tra i due eventi, sebbene sembra esserci una correlazione.

⁴⁹⁵ L. Buss (1987).

⁴⁹⁶ E. Mayr (1961).

⁴⁹⁷ M.J. West-Eberhard (1989): tale articolo sostiene che esiste una plasticità fenotipica, intesa come la capacità di un singolo gene di produrre più effetti a livello fenotipico e morfologico. L'obiettivo critico dell'articolo è l'idea che la selezione naturale sia l'unica forza organizzativa: bisogna mettere da parte un eccessivo selezionismo e integrare la biologia evolutiva con la biologia dello sviluppo.

⁴⁹⁸ Cfr. *supra* p. 79.

⁴⁹⁹ S.J. Gould, R.C. Lewontin (1982).

Infine, l'analisi della colonia come unità di selezione, rischia di far dimenticare che le entità a livello inferiore non smettono di essere anch'esse delle unità di selezione: vi è in effetti una selezione che avviene anche all'interno della colonia: ad esempio, essere un'ape regina è più vantaggioso che essere un'ape operaia, in quanto quest'ultima è sterile e non lascia prole.

Infine, è necessario dare conto di come i livelli non siano indifferenziati, bensì presentino ciascuno una peculiarità. Altrimenti, non si comprende come mai il cancro rappresenti una disfunzione: nel caso, infatti, che la selezione potesse agire indifferentemente su un livello oppure su un altro, il cancro non rappresenterebbe uno stato patologico. Viceversa, come abbiamo visto si tratta di un caso in cui la perdita di organizzazione gerarchica sembra essere proprio all'origine della patologia.

Per questo è importante prendere questo concetto del superorganismo unicamente come una metafora: ossia, come un modo di dire e non come qualcosa che riflette, in qualche modo, la struttura della realtà⁵⁰⁰. Tale metafora ci rivela però qualcosa di importante sulla direzione che la filosofia della biologia sta prendendo. Il rinnovato interesse per il superorganismo è probabilmente dovuto al tentativo di spiegare la peculiarità della forma di organizzazione biologica inserendole in un quadro multi-livello, ossia attraverso una spiegazione evolutiva. Quelle del superorganismo e delle colonie di insetti sociali sono delle vere e proprie questioni ontologiche, che permettono di comprendere in che modo la natura è organizzata.

Organizzazione e sistemi robusti

L'organizzazione biologica è una proprietà sistemica: i sistemi biologici hanno delle proprietà che dipendono dal modo in cui le parti sono disposte tra loro – che sono cioè emergenti rispetto alle singole parti – e che permettono a tali sistemi di sopravvivere in determinati ambienti. Quello che consente all'organizzazione dei sistemi biologici di mantenersi è la robustezza⁵⁰¹: un sistema per essere organizzato e poter mantenere la sua organizzazione deve essere robusto. Un sistema viene definito robusto quando è in grado di adattarsi ai cambiamenti dell'ambiente modificandosi

⁵⁰⁰ S.D. Mitchell (2003).

⁵⁰¹ M. Bertolaso, S. Caianiello (2016).

ma mantenendo le caratteristiche che gli sono essenziali. La robustezza è la capacità di un sistema di mantenere la propria funzionalità attraverso i cambiamenti interni ed esterni⁵⁰². Si tratta di un termine particolarmente usato in ingegneria, proprio per descrivere quei sistemi in grado di reagire ai mutamenti dell'ambiente in modo flessibile, modificandosi in modo da riuscire a sopravvivere, mantenendo però intatti i caratteri che li definiscono. La robustezza di un sistema è necessaria per agire e sopravvivere in un ambiente imprevedibile, come nel caso dei viventi che si trovano a fronteggiare condizioni ambientali mutevoli. La robustezza è un concetto centrale in fisica, chimica e ingegneria, poiché ha a che fare con differenti aspetti dei sistemi, che si adattano a cambiamenti di confini senza perdere la loro iniziale configurazione funzionale. Con il crescente interesse verso i sistemi biologici, le proprietà a livello sistemico – quali la robustezza – hanno attratto rilevanti ricerche scientifiche. Il concetto di robustezza sembrerebbe essere la nozione scientifica che meglio esprime il concetto filosofico di identità diacronica.

La robustezza è un principio organizzativo. In effetti, possiamo immaginare lo stato di un sistema come un punto nello spazio, di cui le perturbazioni causano uno spostamento in un altro punto; grazie alla presenza di attrattori, il punto tende però a ritornare nella sua posizione originaria. Ne è un esempio la chemiotassi⁵⁰³, ossia il sistema col quale i batteri o altri micro-organismi direzionano i loro movimenti a seconda delle sostanze chimiche presenti nel loro ambiente. Le sostanze chimiche, cioè, forniscono una serie di feedback positivi o negativi per dirigere l'azione dei batteri in questione. Si tratta di un meccanismo che è cruciale, tanto nelle prime fasi dello sviluppo di un organismo pluricellulare, quanto nel mantenimento delle sue normali funzioni. Quello che è interessante notare è che i meccanismi che consentono la chemiotassi sono invertiti durante la metastasi del cancro. I fattori chemiotattici permettono in effetti il tropismo delle cellule cancerogene, consentendo così il processo metastatico⁵⁰⁴.

La robustezza è correlata alla plasticità: la robustezza di un sistema gli consente di non cambiare di fronte alle perturbazioni, ambientali o genetiche che siano, mentre la plasticità gli consente di modificarsi di fronte a cambiamenti

⁵⁰² H. Kitano (2004), p. 827: "Robustness is a property that allows a system to maintain its functions despite external and internal perturbations."

⁵⁰³ H. Kitano (2004), p. 827.

⁵⁰⁴ E.T. Roussos, J.S. Condeelis, A. Patsialou (2011).

ambientali. Le perturbazioni possono essere esterne o interne. Tra le perturbazioni esterne rientrano le variazioni di temperatura o della composizione chimico-fisica dell'ambiente, nonché l'aumento o diminuzione di risorse ambientali a disposizione. La resistenza alle mutazioni esterne si può definire plasticità⁵⁰⁵. La plasticità è dunque la prima caratteristica che ci permette di definire un sistema robusto. In effetti, abbiamo visto prima che la plasticità⁵⁰⁶ può essere definita come la capacità di un gene di produrre più effetti fenotipici: in questo senso, la plasticità può essere considerata la cifra distintiva della robustezza contro le perturbazioni esterne, in quanto consente di mantenere l'identità genetica e di mutare a livello fenotipico per fare fronte alle variazioni ambientali. Vi sono poi le perturbazioni interne, ossia fondamentalmente le mutazioni genetiche⁵⁰⁷. Le mutazioni genetiche sopravvengono nel corso di generazioni: sono proprio le mutazioni genetiche che consentono, nella gran parte dei casi, l'adattamento ad un nuovo ambiente e l'evoluzione della specie, in quanto condizionano la selezione naturale. Il cancro come patologia potrebbe dunque essere attribuito ad una perdita di robustezza del sistema, che non è più in grado di rispondere in modo plastico alle variazioni genetiche che intervengono.

Le perturbazioni, inoltre, possono essere locali o globali; di conseguenza, sarà locale o globale anche la risposta ad esse. La resistenza a questi tipi di perturbazioni dipende dalla conformazione strutturale del sistema in questione. Ad esempio, la corteccia cerebrale ha una struttura altamente specializzata ed è dunque più sensibile – e quindi meno robusta – alle perturbazioni locali; viceversa, il cervelletto presenta una struttura meno differenziata ed è più robusto nei confronti delle perturbazioni locali ma meno robusto nei confronti di quelle globali. Le perturbazioni sono casuali: la robustezza di un sistema si misura in effetti nella sua capacità di far fronte a mutazioni impreviste. Ad esempio, l'evoluzione della dominanza genetica può essere considerata come una forma di robustezza⁵⁰⁸. La dominanza si è evoluta come robustezza degli organismi nei confronti di mutazioni che rischiavano di essere deleterie. In genetica si parla di dominanza di un allele su di un altro quando, in un individuo eterozigote, solo l'allele dominante si esprime, ossia influenza il fenotipo. Questo limita la variabilità del fenotipo, aumentandone di conseguenza la robustezza.

⁵⁰⁵ A. Wagner (2008).

⁵⁰⁶ M.J. West-Eberhard (1989).

⁵⁰⁷ A. Wagner (2012).

⁵⁰⁸ R.A. Fisher (1930); J. De Visser et al. (2002).

Un'altra caratteristica che permette al sistema di essere robusto è la ridondanza, ossia la ripetizione di alcuni elementi. O ancora, una caratteristica che conferisce robustezza è l'eterogeneità⁵⁰⁹ o plasticità⁵¹⁰, intesa come la capacità di ottenere la funzione desiderata in molti modi. Ad esempio, la ridondanza di alcuni tratti di DNA potrebbe spiegarsi proprio con la necessità di mantenere le funzioni proprie di ogni gene anche in presenza di un danneggiamento parziale del filamento del DNA. Se più geni sono in grado di sintetizzare la stessa proteina, in caso di malfunzionamento dell'uno la proteina verrebbe comunque correttamente sintetizzata. Questa particolare proprietà è consentita da una struttura modulare, nella quale le variazioni di una parte influenzano le altre. Ad esempio, i moduli dell'organismo pluricellulare sono le cellule, le quali interagiscono con l'ambiente esterno e fra di loro. I moduli inoltre possono essere organizzati in maniera gerarchica, e questo è ancora una volta evidente nelle cellule, le quali contengono a loro volta mitocondri o cloroplasti e altri organelli⁵¹¹. Questo vuol dire anche che è possibile scegliere una scala spaziale e individuare i vari livelli di funzionalità. Se il sistema è veramente modulare, in effetti, si ritrovano gli stessi meccanismi a vari livelli.

La robustezza di un sistema si mantiene attraverso un sistema di feedback, un po' come in un sistema ingegneristico. Ad esempio, gli aeroplani hanno un sistema di controllo del volo che, attraverso un sistema binario di segnali on-off, fornisce delle informazioni utili a mantenere il velivolo in rotta⁵¹². Un analogo sistema di controllo si può trovare nei viventi: ad esempio, la trasduzione del segnale all'interno della cellula funziona sulla base di un meccanismo di feedback. La trasduzione del segnale è un fenomeno che avviene quando una molecola di segnale esterna va ad attivare uno specifico recettore cellulare dentro o fuori la cellula. Questo recettore va ad attivare una via biochimica dentro la cellula, creando una risposta cellulare. A seconda del tipo di cellula, la risposta può alterare il metabolismo cellulare, la forma, l'espressione genica o la sua abilità di dividersi. Il segnale può essere amplificato ad ogni passaggio. Inoltre, una molecola di segnale può provocare varie risposte. Una prova dell'importanza di questo meccanismo negli organismi pluricellulari è la

⁵⁰⁹ H. Kitano (2004), p. 828.

⁵¹⁰ M.J. West-Eberhard (1989).

⁵¹¹ Cfr. *supra* p. 70.

⁵¹² H. Kitano (2004), p. 829.

mutazione delle proteine responsabili della trasduzione dei segnali di crescita che si constata all'origine del processo tumorigenico.

Il cancro, come si è visto, è una patologia caratterizzata dall'eterogeneità⁵¹³. Per questo, alcuni autori ritengono che si possa parlare del cancro come un sistema robusto, in quanto l'eterogeneità gli consente di evolvere e resistere, talvolta, alle terapie⁵¹⁴. Tuttavia, quella del cancro è un'eterogeneità che non è robusta, in quanto la variabilità delle cellule è portata all'estremo, al punto che la funzionalità della cellula non è sempre mantenuta. La robustezza, pertanto, deve essere un'eterogeneità organizzata⁵¹⁵. In effetti, la particolarità dell'organismo pluricellulare è che l'eterogeneità delle cellule che lo compongono consente una varietà di funzioni che permettono il mantenimento dell'organismo stesso. Oppure, prendendo l'esempio dell'ecosistema, il ciclo delle sostanze chimiche e il flusso di energia è organizzato in modo tale da mantenere la stabilità stessa dell'ecosistema. Viceversa, nel caso del cancro si tratta di un'eterogeneità che può portare alla distruzione del sistema stesso. Potremmo quindi dire che la robustezza deve essere organizzata, ma altresì che è la robustezza che consente di mantenere l'organizzazione che è tipica del vivente.

La robustezza è, dunque, quella proprietà che consente ad un sistema di essere organizzato e dinamico allo stesso tempo. Come esempio, possiamo pensare al pancreas e alla sua attività nel regolare il livello di glucosio nel sangue. Il pancreas produce, in particolare, l'insulina in risposta ad un innalzamento del livello di glucosio nel sangue e il glucagone in risposta ad un abbassamento del livello di glucosio nel sangue. Le secrezioni di insulina e glucagone non sono costanti ma avvengono in risposta alle variazioni del livello di glucosio, che può verificarsi a seguito di attività quali mangiare o camminare. Si tratta, dunque, di un sistema che reagisce in maniera coerente a questi stimoli ambientali al fine di contribuire a mantenere l'integrità funzionale dell'intero organismo, qualificando quest'ultimo come un sistema robusto. L'esempio del funzionamento del pancreas è anche esemplificativo di come la robustezza sia una proprietà gerarchica, cioè legata all'organizzazione in livelli che caratterizza il mondo del vivente. Si tratta infatti della capacità di mantenere l'unità funzionale dell'insieme nonostante delle variazioni a livello locale. A partire da questo esempio possiamo vedere anche come

⁵¹³ Cfr. *supra* p. 114.

⁵¹⁴ H. Kitano (2004).

⁵¹⁵ M. Bertolaso, S. Caianiello (2016).

la robustezza sia in grado di spiegare la presenza di disfunzioni e patologie. Ad esempio, l'organismo è un sistema robusto, che ha sviluppato alcuni meccanismi per resistere a situazioni di scarsità di risorse e sostenere una forte richiesta di energia. In presenza invece, di un'abbondanza di risorse e di un tipo di attività che richiede molte meno energie si ha una condizione patologica, che è quella del Diabete Mellito. Il diabete è dovuto alla scarsa produzione di insulina da parte del pancreas, o all'incapacità delle cellule di riceverla. Allo stesso modo, potremmo pensare al cancro come una patologia di un sistema robusto: in effetti, l'organismo pluricellulare è un sistema robusto, cioè in grado di resistere e reagire alle variazioni ambientali grazie ad un sistema di feedback. Nel cancro, la perdita di controllo della crescita cellulare fa sì che il sistema di feedback scompaia e che la crescita cellulare sia anomala proprio perché non avviene più in risposta agli stimoli interni ed esterni. Una piccola modificazione in un sistema robusto, quindi, rischia di cambiare tutta l'organizzazione del sistema in questione.

La robustezza si origina quindi come proprietà emergente di un sistema complesso, organizzato e dinamico. La robustezza è una proprietà dei sistemi viventi in quanto sistemi organizzati: l'organizzazione permette la stabilità e la continuità nel tempo del sistema, che allo stesso tempo ha una certa possibilità di variare pur mantenendo la propria identità. Essere organizzati ed essere robusti sono quindi due proprietà strettamente legate una all'altra e allo stesso tempo essenziali nell'individuo biologico.

Tuttavia, perché tali sistema possa considerarsi organizzato abbiamo visto che è necessario che si automantenga e che sia robusto, ossia in grado di resistere ai cambiamenti senza mutare. Per quanto riguarda la capacità di automantenersi, quest'ultima non sembra osservabile nel caso del cancro, in quanto se lasciato al suo sviluppo esso conduce alla morte dell'individuo, e pertanto alla distruzione del tumore stesso. Non sembra quindi di poter parlare di organizzazione finalizzata al suo automantenimento. Per quanto riguarda il concetto di robustezza, esso sembra messo in crisi soprattutto dall'estrema eterogeneità delle cellule tumorali. Il fatto che la massa tumorale sia in costante mutazione e che abbia perso la sensibilità ai normali segnali provenienti dall'organismo fanno sì che essa non si possa descrivere come un sistema robusto. Questo ci fa pensare al cancro piuttosto come un esempio di perdita di organizzazione, il che spiegherebbe per quale motivo esso è un

fenomeno patologico. La perdita di funzioni e la disgregazione della gerarchia di livelli di selezione dell'organismo pluricellulare possono essere considerati i motivi per i quali il cancro rappresenta una perdita di organizzazione⁵¹⁶. Un sistema organizzato e robusto è dunque in grado di svolgere delle funzioni.

2. Funzione

L'organizzazione è dunque una delle peculiarità dei sistemi viventi: l'organizzazione funzionale, poi, è ciò che consente di identificare a quale livello opera la selezione⁵¹⁷. Verranno qui proposte alcune teorie della funzione, per tentare poi di fornire una definizione di funzione che renda conto anche di quanto avviene nel cancro.

Dall'organizzazione alla funzione

Quella che caratterizza il mondo della biologia è una complessità dinamica⁵¹⁸. Le caratteristiche di ogni entità sono influenzate dalle interazioni con le entità circostanti. Questo si constata tanto nel cancro quanto nel fenomeno degli insetti sociali. Il modo in cui gli insetti sociali si organizzano non può essere considerato esclusivamente come il frutto della selezione naturale: piuttosto, esso è dovuto al peculiare modo in cui gli individui che ne fanno parte interagiscono tra loro e con l'ambiente circostante⁵¹⁹. Le colonie di insetti sociali rappresentano un esempio di complessità dinamica.

Per questo, chiedersi se la colonia di insetti, piuttosto che ogni singolo insetto, sia un'unità di selezione, risulta inefficace per la comprensione dell'individualità biologica. Questa questione, infatti, dà per scontato che l'unica fonte di organizzazione sia la selezione naturale, che i soli livelli di cui è composta la realtà siano i livelli di selezione. Una tale concezione comporta una semplificazione eccessiva, in quanto riduce l'emergenza di sistemi ordinati all'azione casuale della selezione naturale. La spiegazione della realtà come composta da livelli di selezione

⁵¹⁶ M. Bertolaso (2016).

⁵¹⁷ E. Sober, D.S. Wilson (1994).

⁵¹⁸ S.D. Mitchell (2003).

⁵¹⁹ S.D. Mitchell (2003), p. 31.

non è errata, semplicemente è parziale. La stessa teoria dell'evoluzione per selezione naturale considera l'interazione delle entità con l'ambiente e fra di loro come il motore stesso dell'evoluzione. Le differenze di fitness e la trasmissione differenziale, in effetti, non possono essere comprese senza considerare l'entità nel suo contesto, ossia in relazione con l'ambiente e con altre entità appartenenti allo stesso gruppo. Le transizioni evolutive mostrano che nuove forme di organizzazione si caratterizzano per l'emergenza di nuove funzioni: l'organizzazione di una colonia di formiche permette che vengano svolte alcune funzioni, quali quelle di deporre uova, realizzare il nido, scavare gallerie, ricercare cibo. La nascita di un'organizzazione complessa, insomma, consente di svolgere maggiori funzioni e permette l'evoluzione. Inoltre, senza organizzazione non si può parlare di funzione, e viceversa in assenza di funzione l'organizzazione non si mantiene⁵²⁰. La peculiarità dell'organizzazione biologica è quella di permettere lo svolgimento di alcune funzioni che, a loro volta, consentono al sistema di mantenersi. Per comprendere l'organizzazione biologica è quindi necessario definire la funzione.

Uno dei modi di definire la funzione è la concezione *eziologica*, secondo la quale la funzione di un'entità è l'effetto grazie al quale è stata selezionata. Si tratta di un approccio eziologico in quanto spiega la funzione come causa della selezione naturale: la funzione ha senso in relazione al passato che l'ha portata in quello stato, è la conseguenza di qualcosa che si è verificato nel passato. La spiegazione si definisce eziologica in quanto spiega il motivo, la causa, per cui una determinata funzione è presente. Dire qual è la funzione di un organo equivale a spiegare la causa per la quale tale organo è stato selezionato. Tutte le teorie eziologiche della funzione sono evolutive: la funzione è spiegata col ricorso alla sua storia evolutiva.

⁵²⁰ M. Montévil, M. Mossio (2015), p. 17: “[...] In addition to the vascular system and enzymes mentioned above, some intuitive examples include, at different scales, membrane pumps and channels (which constrain both the inward and outward flow of materials through the membrane) and organs (such as the heart which constrains the transformation of chemical energy into blood movement). Closure is then what grounds functionality within biological systems: constraints do not exert functions when taken in isolation, but only insofar as they are subject to a closed organisation.” M. Mossio, C. Saborido, A. Moreno (2009), p. 16: “[...] a trait T has a function if and only if:
C1. T contributes to the maintenance of the organization O of S;
C2. T is produced and maintained under some constraints exerted by O;
C3. S is organizationally differentiated.”

Wright e la teoria eziologica

La prima formulazione della teoria eziologica è solitamente attribuita a Larry Wright e risale agli anni Settanta⁵²¹. Per Wright, dire che la funzione di X è Z significa che:

- a) X c'è perché fa Z
- b) Z è la conseguenza del fatto che c'è X.

L'autore definisce questa teoria eziologica proprio in quanto guarda alle cause di avvenimento, non al fine. Ad esempio, la funzione delle branchie nei pesci è quella di respirare: ciò è dovuto al fatto che, storicamente, le branchie si sono evolute per favorire la respirazione. Il primo vantaggio di questa definizione, secondo l'autore, è quello di distinguere la funzione dal fine, dallo scopo: svolgere una funzione non può identificarsi con realizzare uno scopo. Ad esempio, i microorganismi che fanno parte del plancton marino si spostano durante il corso della giornata, variando la loro distanza dalla superficie. Lo scopo di questo comportamento è mantenere costante la quantità di luce nell'ambiente marino; la funzione di tale comportamento, invece, è mantenere costante la quantità di ossigeno, che varia in base alla quantità di luce. Inoltre, consente di distinguere la funzione da un mero accidente: la funzione del cuore è quella di pompare sangue e non di provocare un rumore, in quanto il cuore si è evoluto per questo. Tuttavia, in questa definizione di funzione è implicito e ineliminabile un riferimento alla concezione teleologica: la funzione, cioè, spiega il perché delle cose, l'aristotelica causa finale. Dire che il cuore ha la funzione di pompare il sangue, ad esempio, significa spiegare perché vi è il cuore.

Poiché fa ricorso alla teleologia, questa definizione fa pensare ad una certa intenzionalità: una parte di un sistema artificiale, ad esempio, è stata pensata dal suo ideatore al fine di svolgere una determinata funzione. Se dunque le ali dell'aereo sono state costruite per consentire all'aereo di volare, l'accostamento con la funzione naturale sembra far propendere per una simile intenzionalità, che farebbe pensare che le ali di un uccello siano state fatte per farlo volare.

⁵²¹ L. Wright (1973).

Questa definizione elimina il riferimento ad un qualche tipo di utilità, la cui percezione risulterebbe soggettiva.

La difficoltà con cui si scontra la teoria eziologica è quella di non riuscire a spiegare quelle funzioni che si sono evolute in un secondo momento rispetto a quella che era la funzione originaria di un organo o un apparato. Ad esempio, anche i pesci presentano delle sacche polmonari, che però non hanno la funzione respiratoria. Allorché la vita è passata sulla Terra, tali strutture polmonari sono state riadattate per consentire la respirazione. In tal caso, la teoria eziologica non sarebbe in grado di spiegare perché la funzione dei polmoni sia quella di consentire la respirazione. Per risolvere queste difficoltà, Godfrey-Smith propone una definizione della funzione che guardi alla storia più recente, ossia alla storia moderna, e non al passato molto remoto⁵²². In particolare, questo si può fare distinguendo il modo in cui un tratto ha avuto origine dal modo in cui viene mantenuto. Esattamente come sostenevano Gould e Vrba⁵²³, in effetti, l'origine e l'uso di un determinato tratto possono divergere. Per questo, per dire che i polmoni hanno una funzione respiratoria non è necessario essere certi che nei primi organismi dotati di polmoni essi siano stati in effetti selezionati per questo: è sufficiente constatare che il motivo per cui vengono ancora selezionati i polmoni è perché hanno la funzione respiratoria.

Alla luce delle difficoltà cui va incontro la teoria eziologica delle funzioni, sono state elaborate delle ipotesi alternative di definizione della funzione. Vediamone alcune, al fine di arrivare ad una definizione di funzione quanto più possibile pertinente allo studio del cancro.

La teoria disposizionale

L'ipotesi disposizionale è stata proposta in origine da Cummins⁵²⁴. L'analisi di Cummins parte dalla premessa di Hempel e Nagel, secondo i quali la presenza di una funzione *i* in un sistema *s* si spiega con gli effetti che *i* ha su *s*⁵²⁵. Dire che la funzione del cuore è quella di pompare il sangue significa che il cuore è una parte del sistema circolatorio e che contribuisce al suo mantenimento. Si tratta di una

⁵²² P. Godfrey-Smith (1994).

⁵²³ S.J. Gould, R. Lewontin (1982); S.J. Gould (1982); S.J. Gould, E. Lloyd (1999); S.J. Goul (2002); S.J. Gould, E.S. Vrba (2008). Cfr. *supra* p. 63.

⁵²⁴ R. Cummins (1975).

⁵²⁵ R. Cummins (1975).

concezione analitica della funzione, in quanto l'autore per spiegare una funzione scompone e analizza il sistema⁵²⁶. Tale ipotesi risulta, secondo Cummins, errata, e per questo non è mai sostenuta seriamente dai filosofi della scienza. Non si può spiegare una funzione tramite quello che fa, perché questo non ne spiega la presenza. La funzione di un tratto, piuttosto, è quella di far sopravvivere l'intero. Per questo si dice che il cuore ha la funzione di pompare sangue e la fotosintesi quella di produrre clorofilla: perché la circolazione sanguigna e la fotosintesi consentono di mantenere in vita l'organismo. Qualcosa può funzionare come pompa anche se non è una pompa; oppure, può essere una pompa e funzionare male come tale. È importante notare che relazione spaziale tra le parti è cruciale perché un sistema biologico svolga la sua funzione: le parti che compongono il sistema circolatorio, dal cuore, alle arterie, ai reni, non possono essere scambiate fra loro⁵²⁷.

La teoria disposizionale viene poi ripresa da Bigelow e Pargetter⁵²⁸ al fine di opporsi alla teoria evolutiva della funzione. Per Bigelow e Pargetter, la funzione è una proprietà disposizionale, ossia una di quelle proprietà che ineriscono ad un'entità anche quando non sono espresse. Così come "fragile" è la proprietà di un oggetto che può rompersi ma attualmente non lo è, ugualmente i denti hanno la funzione di masticare anche quando non lo fanno effettivamente. La descrizione di una funzione fa dunque sempre riferimento a un'azione futura o potenziale⁵²⁹. Per la teoria disposizionale, la funzione è una proprietà disposizionale di un individuo o una specie che, in un determinato ambiente, consente di sopravvivere in maniera differenziale. Un carattere ha una funzione quando genera propensione alla sopravvivenza⁵³⁰. Essa consente di superare il vizio di circolarità insito nella teoria eziologica. Per la teoria disposizionale, dunque, il cuore ha la funzione di pompare sangue in quanto in questo modo esso contribuisce alla sopravvivenza dell'organismo e del tratto stesso. Sebbene, dunque, talvolta anche la presenza del battito cardiaco possa essere un segnale che indica ai medici lo stato di salute di un paziente, il fatto di produrre un rumore non può essere considerata la funzione del

⁵²⁶ C.F. Craver (2001).

⁵²⁷ R. Cummins (1975), C.F. Craver (2001).

⁵²⁸ J. Bigelow, R. Pargetter (1987).

⁵²⁹ J. Bigelow, R. Pargetter (1987), p. 181: "In describing the function of some biological character, we describe some presently existing item by reference to some future event or state of affairs. So the function of teeth at time t is to pulp food at time t' , where $t' > t$."

⁵³⁰ J. Bigelow, R. Pargetter (1987), p. 192: "When we speak of the function of a character, therefore, we mean that the character generates propensities that are survival-enhancing in the creature's natural habitat".

cuore: questa attività, infatti, non contribuisce – se non accidentalmente – alla sopravvivenza differenziale dell'organismo⁵³¹. La principale caratteristica di una funzione in una definizione funzionale è quella di essere tale in un contesto, in un sistema di riferimento: una pianta può avere una certa funzione in uno stagno e un'altra in una foresta. La funzione è dunque relativa al sistema di riferimento, e questo implica una prospettiva sistemica su quanto si sta considerando.

Il difetto di questa definizione della funzione è che non dà conto di come essa possa essere esplicativa: attribuire una funzione ad un carattere non spiega perché esso si è sviluppato, ma solamente perché è stato mantenuto. Tuttavia, essa presenta l'enorme vantaggio, rispetto alla teoria eziologica, di non spiegare solamente la funzione che un determinato tratto svolge, ma di comprenderne la funzionalità anche potenziale.

Funzione e design

Un'altra concezione della funzione è quella di Philippe Kitcher. Egli sostiene che la funzione di un organo sia ciò per cui esso è stato “progettato”⁵³². Questa nozione si comprende bene allorché si pensa agli artefatti: la funzione di una trappola per topi è quella di catturare il topo una volta messa in funzione, giacché per questo è stata realizzata. Immaginiamo che una persona costruisca una macchina per svolgere una funzione F: in questo caso, all'origine della funzione vi è l'intenzione di chi l'ha realizzata. Tutte le parti di cui è composta soddisfano questa funzione in quanto sono finalizzate a realizzare quanto ideato dal costruttore. Una simile idea era già evidente prima di Darwin: non bisogna stupirsi, dunque, che Darwin abbia ripreso tale idea. Partendo dalla teoria dell'evoluzione per selezione naturale, si può dire che all'origine dello sviluppo di una funzione biologica vi è la selezione naturale: l'ambiente impone una pressione all'organismo, che è costretto ad adattarsi per sopravvivere. Ad esempio, possiamo pensare che il fatto che i mammiferi abbiano una sviluppata colonia di batteri intestinali ma non siano in grado di digerire la cellulosa significa che nell'ambiente in cui originariamente essi vivevano, tale funzione non era necessaria. Le funzioni possono dunque essere attribuite anche a singoli tratti o comportamenti di un organismo, in quanto l'attribuzione di funzioni è stata privata di intenzionalità. Ad esempio, possiamo immaginare che le lepri

⁵³¹ J. Bigelow, R. Pargetter (1987), p. 195.

⁵³² P. Kitcher (1993), p. 379: “[...] the function of an entity S is what S is designed to do.”

dovessero, in un ipotetico passato, essere in grado di sopravvivere nel deserto: dal momento che le orecchie consentivano loro di mantenere costante la temperatura corporea, aumentandone così la possibilità di sopravvivenza, esse sono state selezionate per svolgere questa funzione. Per questo, possiamo oggi dire che le orecchie della lepre hanno una funzione di termoregolazione.

La selezione naturale può essere considerata da due punti di vista: da un punto di vista organocentrico e da uno ambientale. In effetti, possiamo immaginare che l'ambiente sia fisso e i tratti dell'organismo possano variare in risposta all'ambiente: in tal caso, la funzione è l'adattamento di un tratto per garantirne la sopravvivenza. Oppure possiamo immaginare che i tratti dell'organismo non varino e che solo quelli che sopravvivono in un determinato ambiente sono selezionati. In tal caso, la funzione di un tratto è quella che contribuisce alla sua sopravvivenza. Possiamo in tal modo riconoscere in che modo certe strutture e funzioni si sono evolute al fine di rispondere a determinati bisogni dettati dall'ambiente: da quello di sfuggire ai predatori a quello di riprodursi, da quello di procurarsi cibo a quello di emettere dei segnali. Pertanto, le parti di strutture complesse hanno funzioni tali da contribuire al mantenimento dell'intera struttura. In questo senso, l'autore propone una spiegazione che è allo stesso tempo evolutiva – in quanto guarda alla storia di un tratto per definirne la funzione – e meccanicistica – in quanto si preoccupa di definire la relazione tra le parti e il tutto. L'evoluzione è infatti tenuta in conto dalla prospettiva centrata sull'ambiente: la funzione è ciò che si evolve in base alle necessità dell'ambiente. Allo stesso tempo, l'approccio meccanicistico permette di fare un confronto tra le macchine e gli esseri viventi, al fine di definire la funzione⁵³³. Per avere un'idea del ruolo che l'ambiente gioca nel forgiare le funzioni, bisogna pensare a quei tratti che per cambiare hanno bisogno di notevoli variazioni genetiche. Inoltre, dire che un tratto viene selezionato perché svolge una determinata funzione non vuol dire necessariamente sostenere che la selezione naturale è la causa dell'esistenza o della sopravvivenza dell'entità in questione. La selezione può spiegare, quindi, l'origine di un tratto oppure il suo mantenimento. La pressione selettiva conferisce infatti un beneficio a quelle entità che posseggono un determinato tratto, che viene pertanto selezionato.

⁵³³ È interessante notare le somiglianze di questa concezione con quella di Leibniz: il vivente richiede una definizione che non sia interamente meccanicistica, ma che tenga in conto della sua funzionalità intrinseca. Cfr. *supra* Introduzione.

La spiegazione di Kitcher è interessante altresì perché prende in considerazione una dimensione significativa nella spiegazione della funzione: quella del tempo. Parlare di design significa guardare all'organizzazione del sistema biologico in un determinato lasso di tempo: identificare la funzione col design permette di guardare ai sistemi biologici come costituiti da un'organizzazione *top-down*, in cui cioè il tutto è ciò che dà senso alle parti. Essa può quindi essere descritta, in un certo senso, come risultato di un processo di auto-assemblamento: un po' come negli artefatti, in cui i componenti devono essere assemblati in vista della loro organizzazione finale⁵³⁴. Ad esempio, il network regolativo influenza il funzionamento dei geni. Il network regolativo, o rete di regolazione genica è quell'insieme di interazioni che influenzano l'espressione genica: tale rete è costituita dai fattori di trascrizione, ossia quelle proteine che regolano la trascrizione del DNA, e che risultano in differenti tipi di mRNA prodotti.

Altri tentativi di definire la funzione

Analizziamo qui di seguito ulteriori definizioni di funzione che sono state proposte in filosofia della biologia, al fine di giungere ad un concetto coerente di funzione biologica. Un'altra definizione di funzione è quella di Wakefield, definizione che funge allo stesso tempo da linea di demarcazione tra ciò che è normale e ciò che costituisce invece una disfunzione⁵³⁵. La disfunzione sarebbe, per tale autore, l'incapacità di un meccanismo a svolgere la funzione per la quale è stato selezionato⁵³⁶. Questo serve ad evitare, ad esempio, che vengano fatti paragoni con classi di organismi superiori, i quali hanno sviluppato una differente funzionalità, per dire che un meccanismo è malfunzionante. Ad esempio, sarebbe sbagliato dire che la

⁵³⁴ U. Krohs (2009).

⁵³⁵ L'interesse dell'autore è dovuto al fatto che esso fornisce una definizione che dia conto sia delle disfunzioni fisiche che di quelle mentali. J.C. Wakefield (1992), p. 378: "[...] a biological account based on evolutionary theory has seemed to many to be potentially capable of handling the concepts of both mental and physical disorder in a scientific and value-free manner."

Secondo tale autore, perché una persona si trovi in una condizione di disfunzione sono necessari due presupposti:

- a) La condizione causa dolore o riduzione di alcuni benefici;
- b) Vi è una incapacità da parte di alcuni meccanismi interni a svolgere la loro naturale funzione.

J.C. Wakefield (1992), p. 378: "[...] a person is disordered only when some mechanism fails to perform the specific function it was designed to perform and the failure of the mechanism causes the person real harm."

⁵³⁶ J.C. Wakefield (1992), p. 373: "[...] dysfunction is a scientific term referring to the failure of a mental mechanism to perform a natural function for which it was designed by evolution."

zampa di un mammifero è malfunzionante perché non ha capacità prensile, che invece ha l'arto dei primati superiori: la zampa non è stata selezionata per la sua capacità prensile, e questa non può dunque essere considerata una sua funzione.

Una simile definizione ha il merito di introdurre nel concetto di funzione la nozione di normatività; tuttavia, essa non è esente da problemi. Intanto, ha un vizio di circolarità, in quanto non si può definire una disfunzione attraverso la funzione e la funzione attraverso la disfunzione. Inoltre, rischia di includere nella nozione di ciò che è funzionale qualcosa che invece è una condizione normalmente funzionale, sebbene differente dalla condizione ordinaria, quale ad esempio la gravidanza⁵³⁷. Inoltre Wakefield, per definire funzione e disfunzione, ricorre alla metafora del design: ossia, parte dal presupposto che un meccanismo biologico (un organo, ad esempio) sia stato concepito in vista di un fine. La metafora del design che animerebbe il mondo vivente è tanto diffusa quanto criticata, in quanto associata all'ipotesi del disegno intelligente (*Intelligent Design*)⁵³⁸. Lo spettro del disegno intelligente si affaccia dunque dietro il vocabolario teleologico di Wakefield.

Un altro problema è che la sua concezione della disfunzione non si applica laddove la causa della disfunzione non sia ereditaria: immaginiamo, ad esempio, una persona nata con una disfunzione, quale può essere una malformazione cardiaca. In un caso come questo, come fare a definire la patologia, dal momento che non vi è mai stata una fase di funzionamento "normale"? Infine, basarsi unicamente sulla selezione non aiuta necessariamente a distinguere la funzione dalla disfunzione. Pensiamo, ad esempio, ad una condizione patologica congenita a causa della quale la capacità del cuore di pompare sangue è ridotta dell'80%: ipotizzando che solo l'1% dei bambini sopravviva alla nascita, possiamo dire che tale mutazione è comunque più selezionata di una che dà lo 0,5% di possibilità di sopravvivere e riprodursi. Tuttavia, sarebbe sbagliato dire che, dal momento che è selezionata, si tratta di una funzione. La definizione di Wakefield, dunque, ha il vantaggio di ricordarci che la normatività è parte della definizione di funzione: tuttavia, essa non risponde concretamente alle esigenze della biologia.

⁵³⁷ P.H. Schwartz (2007).

⁵³⁸ Secondo questa ipotesi, nota anche come creazionismo scientifico, le caratteristiche del mondo vivente sono spiegabili se si ipotizza che vi sia dietro un design.

Un'altra definizione eziologica che mette in luce l'aspetto normativo della nozione di funzione è quella di Millikan, che propone una definizione di "funzione propria"⁵³⁹. Si tratta di una definizione ricorsiva, per la quale A ha una funzione F se si è originata da un'entità che a sua volta possedeva tale funzione F. La riproduzione diventa dunque, in una certa misura, la nozione fondamentale per la definizione della funzione. In altre parole, la funzione di un organo specifico è quell'attività che esso ha svolto nel passato e che gli ha garantito una maggiore discendenza. Il motivo per cui l'autore definisce una funzione come "funzione propria" è che si tratta di una caratteristica che inerisce all'organo stesso. In tal modo, si distingue la funzione vera e propria da quella che potrebbe essere una caratteristica accidentale. Per spiegare l'importanza della storia evolutiva nel determinare la funzione propria, l'autore propone una serie di esempi immaginari. Ad esempio, possiamo pensare ad una molecola che abbia una determinata funzione. Poi possiamo immaginare che vi sia un'altra molecola che svolge, apparentemente, la stessa funzione: solamente che essa si è creata per caso, a seguito dell'unione casuale di alcuni atomi. In tal caso, possiamo quindi ben dire che la prima molecola ha una funzione propria, poiché già nel passato possedeva codesta funzione. Invece, nel secondo caso la comparsa della funzione è del tutto accidentale. Per questo, l'autore difende una definizione evolutiva della funzione. Oppure, potremmo immaginare che una persona si ritrovi davanti il suo doppione, apparentemente uguale: e che scopra che tale doppione non ha un cuore che fa circolare il sangue, sebbene in apparenza sia esattamente identico al proprio cuore. Non si potrà, in tal caso, dire che esso ha la funzione propria di un cuore. Si tratta di una concezione eziologica in quanto prende in considerazione il modo in cui questa funzione si è sviluppata nel passato ed è stata conservata.

Al di là degli esempi paradossali è utile capire che l'autore intende sottolineare è (ancora una volta) lo scopo e l'intenzionalità legati al concetto di funzione: funzione e scopo sembrano andare di pari passo in effetti nell'analisi dell'autore⁵⁴⁰. Il termine funzione descrive cioè una certa unitarietà nella realizzazione di uno scopo: scopo che può essere raggiunto o meno, nel qual caso siamo di fronte ad una disfunzione. Il fatto che la funzione sia legata ad uno scopo spiega quindi perché essa è legata ad una nozione di normatività; allo stesso tempo, è

⁵³⁹ R.G. Millikan (1989).

⁵⁴⁰ R.G. Millikan (1989), p. 293: "The definition of "proper function" is intended as a theoretical definition of function or purpose".

l'intenzionalità che distingue la funzione vera e propria da un funzionamento del tutto accidentale. Per lo stesso motivo, l'autore rifiuta una concezione disposizionale⁵⁴¹ delle funzioni, che ritiene non sia in grado di discernere tra delle condizioni normali di funzionamento e delle condizioni anomale. Ad esempio, si può certamente dire che un topo ha la disposizione di fuggire al gatto: ma questo non è valido se il topo si trova, ad esempio, sott'acqua o privo di ossigeno. Le entità della biologia, cioè, devono trovarsi in delle condizioni ambientali ben precise al fine di essere in grado di operare in una maniera normalmente funzionale. Al fine di spiegare, dunque, quali siano tali condizioni normali, è inevitabile il ricorso alla storia: le condizioni normali sono quelle che hanno permesso lo sviluppo di una certa funzione nel corso della storia evolutiva. Quella della funzione è dunque un'attività intenzionale, nel senso di avere uno scopo, un po' come l'attività cosciente.

Come tutte le definizioni evolutive della funzione, anche quella di Millikan pone un problema: non spiega per quale motivo l'evoluzione avrebbe favorito l'evolversi di una funzione e non di un'altra. Definire la funzione di un organo sarebbe quindi solamente un constatare lo scopo per cui tale organo si è sviluppato, ipotizzando poi che il suo sviluppo sia dovuto all'azione della selezione naturale nel passato.

Adattamento e funzione

Partendo dalle definizioni qui proposte, si può cercare di definire che parte dalla definizione evolutiva ma che prende in considerazione anche la necessità, additata da Gould, di ampliare tale definizione. Pervenire, cioè, ad un concetto di funzione che integri una definizione eziologica con una organizzazionale e che permetta di superare le maggiori difficoltà di entrambe. La funzione inerisce, in effetti, al "come", ma essa è desunta allo stesso tempo dal fatto che un tratto avente una determinata funzione viene conservato e si mantiene a discapito della pressione evolutiva. Partiamo da una definizione che è stata fornita, in anni recenti da Griffiths.

Griffiths, in particolare, distingue la funzione selezionata dalla funzione causale: nel primo caso si guarda all'effetto, nel secondo all'origine selettiva del

⁵⁴¹ Cfr. *supra* p. 196.

tratto in questione⁵⁴². Tale distinzione si basa sulla neodarwiniana differenza tra adattamento e tratti adattativi: ogni adattamento era in origine un tratto adattativo, ma non tutti sono ancora adattativi. Un adattamento è dunque una funzione selezionata, mentre un tratto è adattativo se ha una funzione causale. A sua volta, il ruolo causale di una funzione può essere distinto in una funzione metabolica e una funzione biologica. L'autore dell'articolo, in tal modo, sostiene che il termine "funzione biologica" non è che un'etichetta per definire il ruolo causale della funzione stessa. Egli analizza la nozione di "funzione" in un articolo il cui scopo è quello di difendere la tesi di Dobzhansky⁵⁴³ secondo la quale niente in natura ha senso se non alla luce dell'evoluzione⁵⁴⁴. L'autore intende, cioè, dimostrare che l'unico modo corretto di definire le funzioni è quello evolutivo. In tal senso, dunque, egli intende trasformare il detto di Dobzhansky in "niente ha senso in natura se non alla luce dell'adattamento". La struttura degli esseri viventi, cioè, è un insieme di parti che hanno un senso se interpretate come adattamenti complessi al loro ambiente, altrettanto complesso. Si tratta di una reinterpretazione moderna del detto di Dobzhansky. Questa asserzione si può sostenere con due argomenti. Il primo è quello proposto da Millikan⁵⁴⁵, secondo il quale è l'adattamento che permette di distinguere i processi che sono parte del funzionamento biologico di un'entità da quelli che non lo sono. I canguri mangiano l'erba, ma possono anche morire in un incendio: tuttavia, solo la prima rappresenta una funzione dell'organismo. Il secondo argomento è che è la storia adattativa di un organismo che dà senso alle singole parti di cui un organismo è composto: è ricorrendo alla nozione di adattamento che possiamo dire quale parte è il fegato, quale lo stomaco, e così via. Solo parti e processi prodotti dalla selezione naturale sono, dunque, funzioni dell'organismo⁵⁴⁶. Questi due assunti, messi insieme, dimostrano che qualunque descrizione di un

⁵⁴² P.E. Griffiths (2009, 2016), P.E. Griffiths, K. Stotz (2013).

⁵⁴³ T. Dobzhansky (1973).

⁵⁴⁴ P.E. Griffiths (2009).

⁵⁴⁵ P.E. Griffiths (2009), p. 13: "There are two main arguments to confront, both of which are most clearly stated by Ruth Millikan. The first is that evolutionary history distinguishes an organism's biological functioning from processes that are not part of its biological functioning. Kangaroos eat grass and also get caught in bushfires, but kangaroo physiology only studies the former of these two processes. It is the selective history of the kangaroo that makes it correct to study the physiology of the kangaroo's digestive system, but not the 'physiology' of the kangaroo's 'combustion system'". Cfr. *supra* p. 202.

⁵⁴⁶ P.E. Griffiths (2009), p. 13: "The second argument is that the selection history of an organism defines the parts and processes into which that organism can be divided. This particular part of the kangaroo is a colon, not a liver, and that parasitic worm is not part of the kangaroo at all. These distinctions, it is alleged, only make sense in terms of the selective history of the kangaroo".

fenomeno in biologia implica ricorrere alla nozione di adattamento. La prospettiva evolutiva è dunque necessaria per dare un significato all'espressione "funzione biologica". Bisogna tuttavia distinguere due sensi in cui si parla di funzione. In effetti, si è soliti distinguere la biologia funzionale da quella evolutiva: questo non significa che nella biologia evolutiva non si parli di funzioni, ma che esse rispondono a due domande diverse. Se infatti la biologia evolutiva è interessata al "perché" dei fenomeni biologici, la biologia funzionale si concentra piuttosto sul come⁵⁴⁷. Pertanto, talvolta una spiegazione funzionale può mettere in luce aspetti che la sola biologia evolutiva aveva tralasciato.

Si rivela così inefficace la distinzione tra la selezione di un tratto e la selezione per una determinata funzione (*selection of* e *selection for*): dire che una funzione è stata selezionata per aumentare la fitness, o dire che una funzione è stata selezionata per sfuggire ai predatori equivale, in fin dei conti, a dire la stessa cosa, poiché quest'ultima funzione non fa altro che aumentare le possibilità di sopravvivenza, cioè la fitness. Si può quindi dire che la funzione selezionata risponde allo scopo per cui un tratto si è evoluto. La funzione causale, invece, consente di spiegare in che modo un organismo si mantiene in vita in un determinato ambiente. Quindi dire che la funzione del cuore è di pompare sangue equivale a dire che, storicamente, il cuore è stato selezionato per questo motivo e che grazie al fatto che il cuore pompa sangue un organismo si mantiene in vita. Si è pertanto lungamente ritenuto che solo la funzione selezionata sia genuinamente teleologica. Secondo Griffiths, tuttavia, non ha senso interrogarsi sulla finalità di un tratto: è una distinzione che rimanda alla distinzione tra causa prossima e remota di Mayr⁵⁴⁸, che però non è necessaria per definire una funzione. Semplicemente, è talvolta utile una decomposizione funzionale della differenza riproduttiva: la funzione, intesa come ciò che aumenta la capacità riproduttiva, e quindi la fitness, è definita da proprietà che possono essere analizzate solo a livello di popolazione. L'organizzazione del sistema, cioè, è data da proprietà che possono essere caratterizzate solo a livello del sistema stesso: in tal senso, si può dire che la funzione ha un significato teleologico.

La funzione, inoltre, è qualcosa che non solo permette di sopravvivere ad un ambiente esterno potenzialmente ostile, ma anche di mantenere la coerenza

⁵⁴⁷ E. Mayr (1988).

⁵⁴⁸ E. Mayr (1961).

interna⁵⁴⁹. In altre parole, il *telos* che definisce la funzione è, in ultima istanza, evolutivo, nel senso che ogni funzione mira in fin dei conti alla sopravvivenza dell'organismo. I sistemi biologici, dunque, sono organizzati in maniera tale da rispondere in modo non arbitrario alle variazioni ambientali. Ciò si vede, ad esempio, allorché si prende un essere vivente e lo si sposta in un ambiente differente: si potrà così osservare cosa cambia nell'organizzazione di tale essere vivente al fine di adattarsi meglio al nuovo ambiente. Ci sono, in effetti, alcune situazioni ambientali in cui è più facile sopravvivere per un organismo di piccole dimensioni e con un metabolismo lento, piuttosto che per uno di grandi dimensioni con un metabolismo più veloce. Ne è un esempio la locusta del deserto (*Schistocerca gregaria*): si tratta di una cavalletta di notevoli dimensioni, in quanto la femmina può raggiungere i 50 mm, diffusa per lo più in Africa e Asia. Essa ha la peculiarità di avere due forme vitali, una solitaria e una gregaria. Durante la stagione secca vive una vita solitaria; nella stagione umida, le cavallette aumentano di numero e passano allo stato gregario. In questa fase, il corpo della cavalletta si modifica, divenendo più tozzo e assumendo un colore giallastro, e produce un ferormone che attrae gli altri membri della specie: in tal modo, si formano degli sciami composti anche di milioni di individui. Esse migrano dunque in sciami, per poi tornare alla loro forma di vita solitaria, e ricominciare così il ciclo vitale.

Definire la funzione come un'attività guidata da un *telos* che è evolutivo, ma che guarda al sistema nel suo complesso permette anche di valutare la funzione a livello della popolazione, laddove non sia possibile stabilire una funzione del singolo individuo. È il caso, ad esempio, delle specie in cui il maschio muore dopo la fase riproduttiva; o ancora, vi sono specie in cui l'abbondanza di risorse favorisce la produzione di una prole di sesso maschile, mentre in caso di scarse risorse la prole tenderà piuttosto ad essere di sesso femminile. Vi è quindi una complessa interazione tra l'ambiente e i caratteri degli organismi: questo non vuol dire sostenere un "adattazionismo empirico", secondo il quale la selezione naturale ha una portata esplicativa pressoché assoluta e tutto può essere spiegato ricorrendo esclusivamente

⁵⁴⁹ M. Montévil, M. Mossio (2015).

al ruolo della selezione naturale⁵⁵⁰. Secondo un adattazionismo empirico, la selezione naturale è la “grande risposta”⁵⁵¹ a tutte le domande sul mondo della biologia.

Tuttavia, allorché è necessario spiegare perché un tratto svolge una determinata funzione, bisogna ricorrere ad una spiegazione che tenga conto della specificità dell’organismo in questione, in un determinato ambiente. L’adattamento spiega le funzioni nel loro complesso; ma per avere un’idea di quale sia la funzione della singola parte, la spiegazione evolutiva risulta insufficiente. In effetti, è corretto dire che i tratti di un organismo sono finalizzati alla sua riproduzione e sopravvivenza, ma questa spiegazione non sempre è adatta a definirne la funzione in un dato momento. La funzione è dunque legata alla selezione naturale, che ne spiega il contesto generale: ma il suo significato è legato piuttosto al fine intrinseco di un sistema. La funzione può essere il risultato di un adattamento, ma essa si definisce solo all’interno di un sistema organizzato, per il quale contribuisce al mantenimento dell’organizzazione stessa.

Se riprendiamo l’esempio del cancro, abbiamo visto come i caratteri della cellula cancerogena possono essere descritti attraverso un vocabolario funzionale⁵⁵². Adesso possiamo quindi dire che esso deve essere compreso attraverso una prospettiva che integri la spiegazione evolutiva con quella funzionale, intesa in senso sistemico. Quella che sembra venire meno nel cancro, infatti, è la normale funzionalità delle cellule: questo implica una riflessione sulla nozione di funzione in biologia e sul ruolo dei livelli superiori per una corretta funzionalità del livello inferiore. Inoltre, indagare la funzione della cellula cancerogena ci consente di ampliare il campo d’indagine allo studio delle interazioni di tale entità con il suo ambiente circostante. Da questo esempio, possiamo comprendere in che modo la nozione di selezione multi-livello sia strettamente legata a quella di funzione in un sistema organizzato.

⁵⁵⁰ P. Godfrey-Smith (2001), p. 336: “Empirical Adaptationism: Natural selection is a powerful and ubiquitous force, and there are few constraints on the biological variation that fuels it. To a large degree, it is possible to predict and explain the outcome of evolutionary processes by attending only to the role played by selection. No other evolutionary factor has this degree of causal importance”.

⁵⁵¹ P. Godfrey-Smith (2000), p. 336: “The apparent design of organisms, and the relations of adaptedness between organisms and their environments, are the big questions, the amazing facts in biology. Explaining these phenomena the core intellectual mission of evolutionary theory. Natural selection is the key to solving these problems; selection is the big answer”.

⁵⁵² Cfr. *supra* p. 135.

Individuo come unità funzionale

La nozione di funzione fornisce dunque una coerenza all'organizzazione biologica. Le funzioni biologiche appaiono come delle relazioni mezzi-fini: esse presuppongono una dimensione normativa e teleologica che si riferisce ad alcuni effetti che la funzione dovrebbe avere⁵⁵³. Un sistema è organizzato quando è in grado di svolgere delle funzioni, e tali funzioni consentono il mantenimento del sistema stesso. Questo consente di distinguere sistemi biologici veramente organizzati da quelli solo apparentemente organizzati. L'individuo biologico può essere pensato come un'unità funzionale. Ciò equivale a dire che quello che fa l'unità di un'entità della biologia è la funzione che essa svolge all'interno del sistema di cui fa parte. Questo implica che non è possibile considerare l'individuo biologico isolandolo dal contesto di cui fa parte.

Vediamo in che modo questa definizione può permettere di comprendere il cancro come un fenomeno patologico e di spiegarlo all'interno di un sistema complesso, quale l'organismo⁵⁵⁴. Se la cellula non si inserisce nel contesto più ampio dell'organismo, non si può parlare di funzione e disfunzione: prese a sé stanti, la cellula normale e quella cancerogena sarebbero semplicemente cellule che svolgono attività differenti e si replicano in maniera differente l'una dall'altra. L'analisi delle parti è dunque importante per capire la funzione delle singole parti, ma non sufficiente per comprendere il sistema. Ad esempio, si può scomporre il sistema circolatorio, analizzando singolarmente la capacità di pompare sangue del cuore, quella di filtrarlo del rene e quella di ossigenarlo del polmone; tuttavia, se si perde di vista il modo in cui essi funzionano insieme non si riuscirà a dare conto della complessità del sistema circolatorio. Analogamente, se si perde di vista l'organismo, non si comprende il cancro come fenomeno patologico.

La maggior parte dei modelli del cancro partono, come abbiamo visto, dall'argomento evolutivo secondo il quale cioè lo sviluppo del cancro è un processo evolutivo dovuto a delle mutazioni genetiche. I vari modelli del cancro riprendono questo concetto, definendo quindi la popolazione di cellule sottoposta alla pressione della selezione naturale come l'origine del processo di carcinogenesi. Le cellule che hanno una fitness maggiore sono quelle cancerogene, che hanno appunto un certo

⁵⁵³ M. Bertolaso (2016).

⁵⁵⁴ M. Bertolaso (2016), p. 1329 "Functions are analysed from the point of view of view of the organizational enterprise of the whole system and not of the traits they (seem to) belong to."

successo perché continuano a replicarsi e sopravvivere. Tuttavia questa interpretazione risulta problematica alla luce del fatto che una funzione non può essere attribuita unicamente alla cellula, proprio in virtù del significato stesso del concetto di funzione, così come definito dalla teoria sistemica⁵⁵⁵. Possiamo quindi dire che se la selezione agisce a molti livelli è perché i sistemi biologici sono organizzati in modo tale che ogni livello apporta un contributo alla struttura e al funzionamento finale del sistema stesso.

L'esempio della funzione nel cancro mostra che la caratteristica più interessante delle disfunzioni in biologia è che esse hanno un impatto sia sui livelli di organizzazione che sulle parti di un sistema organico⁵⁵⁶. In effetti, il cancro rappresenta una disfunzione a livello cellulare che ha un impatto su tutta la struttura multilivello dell'organismo. Possiamo quindi comprendere perché la descrizione dei caratteri del cancro a livello cellulare risulta insoddisfacente. Per questo, studiare la nozione di funzione in un caso patologico come questo fa comprendere l'importanza della funzione nella definizione del vivente come un sistema organizzato multi-livello. Inoltre, tale esempio ci fa comprendere il valore normativo della funzione.

Per quanto riguarda la gerarchia di individui darwiniani, a livelli diversi essi svolgono funzioni diverse. Ad esempio, se a livello dell'organismo pluricellulare troviamo la respirazione polmonare, a livello cellulare troviamo però un'altra forma di respirazione, ossia la respirazione cellulare. Entrambe sono funzioni vitali necessarie al mantenimento del sistema organismo, nonché allo scambio di ossigeno e anidride carbonica in natura: il tutto, però, si verifica a livelli differenti, sebbene complementari. Pertanto, il dibattito sui livelli di selezione non può configurarsi come un dibattito su quale sia il vero livello di selezione. Piuttosto, esso consente di riconoscere la differenza tra gli individui darwiniani e la loro peculiare organizzazione, per cui tali individui non sono semplicemente disposti in livelli, ma organizzati in livelli che interagiscono tra loro in modo complesso e talvolta sono contenuti gli uni negli altri⁵⁵⁷.

⁵⁵⁵ M. Bertolaso (2016), p. 32.

⁵⁵⁶ M. Bertolaso (2016), p. 132: "The most challenging feature of complex dys-function is, in fact,, that they ultimately affect both organizational levels and parts of an organic system."

⁵⁵⁷ Questo richiama il concetto di "nested individuality" col quale si designa l'idea leibniziana secondo la quale ogni vivente contiene in sé altri viventi. Cfr. *supra* Introduzione.

È inoltre utile indagare quale sia il rapporto tra i livelli di selezione e le funzioni delle entità a diversi livelli: dal momento che la selezione naturale si verifica a diversi livelli⁵⁵⁸, vi saranno altresì funzioni a diversi livelli. Bisogna quindi elaborare un pluralismo sui livelli di selezione che permetta di riconoscere che entità a livelli diversi svolgono funzioni diverse, proprio come è richiesto da una definizione sistemica della funzione. La scoperta della selezione multi-livello permette, ad esempio, di definire funzioni a livello inferiore all'organismo. È il caso del DNA non codificante, il cosiddetto DNA spazzatura: il fatto che esso sia stato selezionato nel corso dei secoli è la prima prova a favore della sua funzionalità. In effetti, alcune regioni del DNA non codificante svolgono una funzione nella divisione cellulare⁵⁵⁹. In questo caso, ammettere la selezione multi-livello, quindi, porta ad attribuire una funzione anche ad entità che, in una definizione dell'organismo come unico livello di selezione sembrerebbero non avere alcuna funzione.

Allo stesso modo, si può comprendere come un gruppo di individui divenga un individuo⁵⁶⁰. Alla luce di quanto esposto sinora, sembra di poter dire gli individui sono fra loro intrinsecamente eterogenei, ossia composti da varie entità, e che ciò che li unifica è la loro organizzazione in un sistema funzionale. Le transizioni evolutive, quindi, si verificano quando le interazioni tra un gruppo di entità biologiche divengono così forti da non poter concepire l'attività di tali entità se non all'interno del sistema costituito da tali interazioni. Le cellule individuali formano un organismo pluricellulare che diviene un nuovo individuo allorché le funzioni che le cellule svolgono non possono più essere tali se non all'interno dell'organismo stesso. Questo viene indicato dagli autori di *Major Evolutionary Transitions* con il concetto che le entità che erano capaci di replicazione autonoma prima della transizione, in seguito si riproducono solo come parti della nuova entità⁵⁶¹. Nell'esempio qui esposto, dunque, le cellule si replicano come parti dell'organismo. Pertanto, il cancro può dirsi un fenomeno di reversione delle transizioni evolutive in quanto le funzioni delle cellule non sono più finalizzate al mantenimento del sistema, al punto che non le consideriamo neanche delle funzioni ma delle disfunzioni.

⁵⁵⁸ Cfr. *supra* cap 2.

⁵⁵⁹ A. Bruce et al (2014).

⁵⁶⁰ F. Bouchard, P. Huneman (2013).

⁵⁶¹ Maynard-Smith, Szathmary (1995), p. 227: “[...] entities that were capable of independent replication before the transition can replicate only as a part of a larger whole after it.”.

Punto di partenza per una teoria del cancro dovrebbe pertanto essere una descrizione delle entità della biologia come sistemi organizzati in livelli gerarchici. Allo stesso tempo, questo chiarirebbe in che modo si possano definire i sistemi biologici come sistemi gerarchici organizzati e porterebbe alla definizione di individui biologici come entità essenzialmente gerarchiche. Si tratta di capire come è concettualizzabile questa nozione di gerarchia.

Capitolo 6: La nozione di gerarchia in biologia

Nel primo capitolo abbiamo analizzato la nozione di gerarchia evolutiva a partire dall'esempio delle transizioni evolutive: guidati, cioè, dalla domanda di come un gruppo di individui evolutivi possa divenire a sua volta un individuo evolutivo, su cui la selezione naturale agisce come un tutto. Abbiamo perciò analizzato come si costituisce la gerarchia evolutiva. Tuttavia, l'esempio del cancro ci ha mostrato che ci sono altre gerarchie, anch'esse rilevanti nella nostra comprensione delle entità biologiche. Il fatto che vi siano vari approcci possibili al fenomeno patologico del cancro mostra che vi sono varie gerarchie in biologia; allo stesso tempo, ciò mostra come la gerarchia possa essere qualcosa di costitutivo delle entità biologiche, che quindi non possono che essere pensate come disposte in livelli. Analizziamo perciò la nozione di gerarchia, al fine di rivedere il quadro epistemologico in cui concepire l'individualità biologica. Scopo di questo capitolo è dimostrare che l'organizzazione biologica ha delle conseguenze ontologiche ed epistemologiche sulla definizione di individuo biologico.

1. Gerarchia

Scoprire la funzione di una parte di un'entità biologica contribuisce a far comprendere tale entità come una gerarchia, nella quale ogni livello dà il suo contributo al funzionamento del tutto.

Molte gerarchie

Una volta compreso in che modo si possa integrare una definizione sistemica di funzione con la teoria della selezione multilivello, si può indagare il cancro come un caso emblematico per una definizione della gerarchia di individui biologici. Dal momento che esso può essere definito un fenomeno multi-livello, per la cui

definizione è cruciale la perdita di funzionalità a vari livelli, il cancro rappresenta un esempio paradigmatico di come la distruzione della normale gerarchia di un sistema biologico possa avere un effetto patologico. Innanzitutto, le cellule, sia sane che patologiche, mostrano che l'eterogeneità è la norma tra gli individui biologici. Se questa considerazione si applica in modo più generale a tutti gli individui, possiamo dire che la diversità – genetica o fenotipica – caratterizza tutti gli individui biologici. La gran parte degli individui sono dunque composti da entità eterogenee fra loro e sono a loro volta diversi da qualunque altra entità dello stesso genere⁵⁶². Per poter applicare delle leggi scientifiche, tuttavia, si utilizza un individuo paradigmatico considerando che esso rappresenti le caratteristiche tipiche di un individuo di quel genere. Il bisogno di uniformare la definizione di individuo biologico nasce dalla necessità di applicarvi delle leggi scientifiche e come tali universalmente valide.

Gli individui biologici non solo sono differenti fra loro, ma sono a loro volta composti da varie entità. Essere composti da individui è dunque un'altra caratteristica dell'individualità biologica. Per chiarire questo concetto, potremmo riprendere Wimsatt⁵⁶³, il quale distingue gli aggregati di parti dai meccanismi. In contrapposizione alla definizione usuale, egli definisce un meccanismo un insieme di parti organizzate per funzionare come un tutto, insiemi nei quali vi sono proprietà emergenti rispetto alle parti. Viceversa, i sistemi aggregativi sono definiti come degli insiemi le cui proprietà sono riducibili alle proprietà delle parti. I meccanismi, pur iniziando talvolta come dei meri aggregati di parti, sviluppano poi proprietà sistemiche⁵⁶⁴. Questo potrebbe aiutarci a capire, ad esempio, il cancro: seguendo lo schema di Wimsatt, il fatto che esso sviluppi delle proprietà sistemiche, quale la capacità di angiogenesi, lo farebbe rientrare nei meccanismi che si sono evoluti da un aggregato di parti. Questo farebbe anche comprendere in che modo il cancro può essere interpretato come una disfunzione a più livelli, o una perdita di

⁵⁶² Ad esempio T. Pradeu (2009) sugli organismi come mosaici.

⁵⁶³ W. Wimsatt (2006).

⁵⁶⁴ W. Wimsatt (2006), p. 448: "Aggregative system properties are degenerately simple cases of reduction where the organization of parts doesn't matter: they are unaffected by organizational rearrangements and have no mediating mechanisms. [...] Mechanistic models often start with many aggregative simplifying assumptions, but we add organizational features to increase their realism and explanatory power, and the respects in which they are aggregative disappear. Older entities and properties in some intra-level replacements are dispensable."

organizzazione. La biologia del cancro, cioè, mostra che la stabilità degli elementi costitutivi dipende dall'organizzazione⁵⁶⁵.

L'interpretazione del fenomeno cancerogeno mostra anche possibili strade alternative alla teoria dell'evoluzione per selezione naturale nella spiegazione dei fenomeni biologici. Possiamo quindi dedurre che in natura non vi è solo la gerarchia evolutiva, ma che la gerarchia si declina in varie forme: la gerarchia non sarebbe quindi necessariamente conseguenza dell'evoluzione. Il biologo evolutivo potrebbe obiettare che, sebbene vi siano diverse descrizioni gerarchiche possibili, solo la gerarchia evolutiva è oggettiva. A questa obiezione si può rispondere mostrando che il caso del cancro rivela che non basta guardare la gerarchia evolutiva per fornirne una spiegazione. L'attribuzione di funzioni può esser fatta grazie alla biologia evolutiva, guardando cioè al ruolo della selezione naturale; viceversa, la perdita di funzioni che si constata nel cancro non è sempre facilmente spiegabile ricorrendo alla selezione naturale⁵⁶⁶. Questo genera due diverse domande, ossia quella di stabilire se tutte queste gerarchie sono reali e quella di determinare cosa abbiano in comune, al fine di arrivare ad una definizione di gerarchia biologica. È necessaria quindi una concettualizzazione della gerarchia in biologia, al fine di comprendere per quale motivo si tratta di un concetto ontologico e onnipresente nelle spiegazioni dei fenomeni biologici.

D'altronde, la stessa teoria dell'evoluzione per selezione naturale non può essere compresa senza ricorrere alla nozione di gerarchia: in effetti, la Sintesi Moderna, da Dobzhansky⁵⁶⁷ a Gould⁵⁶⁸, si trova a fare i conti con questa struttura gerarchica della natura e a doverla inglobare in una concettualizzazione della

⁵⁶⁵ M. Bertolaso (2016), p. 87: "The biology of cancer shows that the stability of constitutive elements depends on the organization, and that there is a source of regulation in the biological context. Cells change their behaviour depending on their functional integration in the tissue. Alteration in a cell communication alters gene expression, and the loss of integration of cells within a functional tissue leads to genetics instability and apoptosis."

⁵⁶⁶ Cfr. *supra* cap. 4 le varie interpretazioni del cancro.

⁵⁶⁷ T. Dobzhansky (1973), p.127: "The simplest viruses are parasites in cells of other organisms, reduced to barest essentials minute amounts of DNA or RNA, which subvert the biochemical machinery of the host cells to replicate their genetic information, rather than that of the host.[...] At the opposite end of the simplicity complexity spectrum you have vertebrate animals, including man. The human brain has some 12 billion neurons; the synapses between the neurons are perhaps a thousand times numerous."

⁵⁶⁸ S.J. Gould, E. Lloyd (1999), p. 11904 : " [...] the recognition that interactors are Darwinian individuals, and that such individuals exist with potency at several levels of organization (genes, organisms, demes, and species in particular), thus engendering a rich hierarchical theory of selection in contrast with Darwin's own emphasis on the organismic level."

selezione naturale. Un cambiamento di ontologia, insomma, è imposto dalla stessa pratica della scienza: la gerarchia fa parte della definizione di individuo biologico e questo è anche il motivo per cui le transizioni evolutive o il dibattito sull'individualità della specie sono parte integrante della Sintesi Moderna e del suo tentativo di definire le unità di selezione.

Pensare le entità biologiche come un'organizzazione gerarchica ci obbliga a ripensare la nostra ontologia. Si impone, cioè, una riconcettualizzazione⁵⁶⁹: ad esempio, nel dibattito sull'individuo biologico ci si è probabilmente focalizzati troppo a lungo sul tentativo di fornire una definizione unitaria e stabile. Piuttosto, proponiamo invece di considerare che ciò che chiamiamo individuo biologico è un'entità eterogenea, caratterizzata dall'essere un'organizzazione gerarchica e funzionale. Questa nuova ontologia avrà delle conseguenze pratiche, giacché permette di considerare rilevanti per la biologia evolutiva alcune situazioni solitamente non ritenute tali⁵⁷⁰. Vi sono, è vero, individui evolutivi a più livelli, ma non sempre il livello L+1 è riducibile al livello L, sia nel senso che non è spiegabile negli stessi termini, sia nel senso che i meccanismi all'opera nei due livelli sono distinti. Per questo, non basta definire l'individuo evolutivo per spiegare il rapporto tra i livelli.

La struttura stessa della teoria dell'evoluzione per selezione naturale porta a concepire l'individuo biologico in modo gerarchico. In effetti, giacché sembra ormai comprovata l'azione della selezione a diversi livelli, è necessario comprendere in che modo dare conto della gerarchia di unità di selezione, e se esistono altre gerarchie. Tenere in conto la natura gerarchica di qualunque individuo permette di giungere ad una definizione di individuo biologico che si avvicini maggiormente alla pratica scientifica. Ne è un esempio proprio il cancro, fenomeno multilivello che può arrivare a distruggere l'organizzazione gerarchica dei sistemi viventi.

Il concetto di gerarchia è oggi onnipresente in biologia, al punto da arrivare ad abbracciare una gran varietà di dibattiti in biologia, dall'origine della vita all'endosimbiosi, dall'eusocialità all'ecologia⁵⁷¹. Il tema dell'organizzazione

⁵⁶⁹ D. Hull (1980).

⁵⁷⁰ N. Eldredge (1985), p. 214: "One very straightforward consequence of adopting some version of a hierarchical approach to evolution is that a far broader set of phenomena can be acknowledged as directly relevant to evolutionary biology than has been customarily the case."

⁵⁷¹ A.H. Gibson, C.L. Kwapich, M. Lang (2013).

gerarchica è dunque ampiamente discusso sia in biologia che in filosofia della biologia. L'idea che la gerarchia sia qualcosa che caratterizza la struttura stessa della natura sembra addirittura un'idea di senso comune⁵⁷². Già biologi come Woodger o Bertalanffy non solo consideravano l'organizzazione come una caratteristica chiave degli esseri viventi, ma enfatizzavano anche la loro natura gerarchica⁵⁷³. L'idea che la natura fosse organizzata gerarchicamente è alla base della teoria dei sistemi come elaborata da Bertalanffy. In seguito, la nozione di gerarchia è stata esplorata nel dibattito sul ruolo della selezione a più livelli, dalla teoria della selezione multilivello alle transizioni evolutive⁵⁷⁴. La teoria delle transizioni evolutive, ad esempio, si basa sull'osservazione che la natura presenta un'organizzazione gerarchica, nella quale le entità sono ordinate in gradi di complessità crescente. Tuttavia, vi sono delle notevoli differenze sia fra le diverse teorie della gerarchia sia nel modo di applicarle agli esseri viventi.

Vi sono diversi tipi di gerarchie in biologia: nei paragrafi che seguono cercheremo di definire la gerarchia, cominciando col distinguere tra gerarchia costitutiva, di controllo, tassonomica, ed ecologica. La distinzione di questi tipi di gerarchia è unicamente a fini esplicativi, in quanto le varie gerarchie si trovano spesso in natura intrecciate fra loro. Lo scopo di queste pagine è capire cosa hanno in comune fra loro tutte queste gerarchie per definire appunto una nozione di gerarchia biologica.

Gerarchia inclusiva e gerarchia esclusiva

La prima distinzione è quella tra gerarchia inclusiva ed esclusiva, che si deve a Mayr⁵⁷⁵. Le gerarchie del primo tipo sono quelle in cui gli elementi superiori contengono gli elementi inferiori: si tratta di quelle che Leibniz definiva le gerarchie imbottigliate⁵⁷⁶. L'organismo è un esempio di questo tipo di gerarchia, in quanto contiene dei tessuti, che contengono a loro volta degli organi, che contengono delle

⁵⁷² H. Simon (1977), p. 245: "It is a commonplace observation that nature loves hierarchies".

⁵⁷³ L. Bertalanffy (1952), p. 109: "We shall later try to define the living organism in terms of its fundamental characteristics as a "hierarchical order of systems in a steady state." U. Zylstra (1992).

⁵⁷⁴ S. Okasha (2004), p. 1013: "The basic idea of this theory—that natural selection may operate simultaneously at more than one level of the biological hierarchy—is not in itself new; indeed, it can be traced back to Darwin himself, and forms the basis for the traditional levels of selection discussions of the 1960s and 1970s."

⁵⁷⁵ E. Mayr (1982).

⁵⁷⁶ Cfr. *supra* Introduzione.

cellule, che contengono i geni e così via. Il livello superiore, cioè, si forma attraverso l'interazione dei livelli inferiori. La gerarchia somatica è dunque un esempio di gerarchia inclusiva; anche la gerarchia evolutiva, cioè, la gerarchia delle unità di selezione, è un esempio di gerarchia inclusiva. Questo tipo di gerarchia si oppone alla gerarchia esclusiva, nella quale, invece, i livelli superiori non contengono quelli inferiori.

Anche Simon propone una definizione di gerarchia costitutiva come di un sistema composto da sottosistemi interrelati, ognuno dei quali è a sua volta gerarchico⁵⁷⁷. Salthe⁵⁷⁸, invece, la definisce una gerarchia scalare. Questo tipo di gerarchia si può definire anche una gerarchia compositiva, caratterizzata dal fatto che il macrostato di un sistema risulta dall'interazione dei microstati⁵⁷⁹. Salthe⁵⁸⁰ sostiene che sia necessario analizzare tre livelli per effettuare un'analisi gerarchica: il livello focale, quello soprastante e quello sottostante. Immaginando che il livello focale sia occupato dalle cellule eucariote, il livello inferiore potrebbe essere quello dei mitocondri o cloroplasti, mentre il livello superiore sarebbe quello dell'organismo. Si tratta di un tipico esempio di gerarchia inclusiva. Le transizioni da un livello all'altro di complessità possono dunque essere viste secondo varie prospettive. Pensiamo, ad esempio, alla transizione dalla cellula all'organismo pluricellulare⁵⁸¹: dal punto di vista focale, ossia della cellula, possiamo osservare una riduzione della funzionalità e della struttura interna, che permettono di convertire le antiche funzionalità in funzioni specifiche della nuova entità più grande di cui la cellula diventa una parte. Da questa prospettiva, dunque, vediamo solo le perdite; dal punto di vista dell'organismo pluricellulare, invece, possiamo vedere il guadagno, laddove per l'appunto il cambiamento di funzione delle cellule rappresenta un guadagno per l'organismo nella sua interezza⁵⁸².

Anche quella proposta da Bertalanffy è una gerarchia inclusiva, nella quale nessun livello può essere considerato semplicemente la somma dei livelli sottostanti. L'organizzazione non è dunque il risultato della somma delle parti, ma deve essere

⁵⁷⁷ H. Simon, 1962, p. 468: "System that is composed of interrelated subsystems, each of the latter being, in turn, hierarchic in structure until we reach some lowest level of elementary subsystem".

⁵⁷⁸ S.N. Salthe (2012).

⁵⁷⁹ I. Temkin, E. Serrelli (2016).

⁵⁸⁰ S.N. Salthe (2012).

⁵⁸¹ Cfr. *supra* p. 84 e segg.

⁵⁸² D.W. McShea (2002).

considerata come una caratteristica sistemica. La teoria dei sistemi di Bertalanffy si origina proprio dal tentativo di identificare un meccanismo comune ai vari livelli di complessità degli esseri viventi.

Se invece della gerarchia somatica vogliamo analizzare quella evolutiva, dobbiamo considerare sia la gerarchia degli interattori che quella dei replicatori. Quella degli interattori è una gerarchia inclusiva, in quanto la selezione non agisce ad ogni livello allo stesso modo: ad esempio, per comprendere come mai la selezione a livello cellulare non distrugge l'integrazione dell'organismo, è necessario ricorrere al concetto di de-darwinizzazione⁵⁸³. Questo indica quindi che l'azione della selezione naturale sui livelli superiori non è una conseguenza diretta di quella ai livelli inferiori. La gerarchia degli interattori comprende dunque tutte quelle entità che sono state definite come unità di selezione⁵⁸⁴: cellule, organismi, popolazioni, ecosistema, eccetera⁵⁸⁵. Tutte quelle entità che abbiamo precedentemente definito come individui biologici fanno dunque parte di una gerarchia evolutiva che è una gerarchia di tipo inclusivo. L'interazione tra le entità è infatti cruciale per la costituzione di un nuovo livello, al quale non si può prevedere come agirà la selezione.

Per quanto riguarda invece la gerarchia dei replicatori, essa si può comprendere meglio ricorrendo alla nozione di gerarchia genealogica⁵⁸⁶. Essa implica che ogni livello nasca grazie ad una determinata attività del livello inferiore: ad esempio, l'organismo nasce dalla replicazione tra cellule. La nozione di gerarchia genealogica nasce dalla considerazione che un individuo biologico è un'entità che ha un inizio nel tempo e nello spazio: e, in particolare, i confini temporali sono dati dalla riproduzione, che dà origine ad una nuova entità. La genealogia è dunque ciò che lega una generazione all'altra, consentendo la formazione di una gerarchia. La gerarchia ecologica è un esempio di gerarchia inclusiva⁵⁸⁷.

⁵⁸³ Cfr. *supra* p. 25.

⁵⁸⁴ Cfr. *supra* p. 53.

⁵⁸⁵ N. Eldredge, S.N. Salthe (1984); N. Eldredge (1985).

⁵⁸⁶ N. Eldredge (1985).

⁵⁸⁷ Anche se il concetto si deve a Zylstra (1992), che non sembra propenso a classificare questo tipo di gerarchia come una gerarchia inclusiva; piuttosto, l'autore tratta questa nozione come di un caso che esula le classificazioni precedentemente illustrate (inclusiva ed esclusiva).

Anche la gerarchia delle unità di selezione è una gerarchia inclusiva⁵⁸⁸. La caratteristica della teoria dell'evoluzione per selezione naturale, infatti, come abbiamo visto, è quella di presentare lo stesso meccanismo a vari livelli della gerarchia. Tuttavia, la caratteristica di questa gerarchia è che la comparsa del livello superiore non annulla i livelli inferiori.

Per fare un esempio di gerarchia non inclusiva, possiamo pensare all'ecosistema⁵⁸⁹. La teoria della gerarchia ecologica, in particolare mira a descrivere e spiegare l'organizzazione degli esseri viventi in natura. In un ecosistema troviamo infatti una serie di esseri viventi organizzati secondo una gerarchia che non è inclusiva, in quanto i livelli superiori non contengono necessariamente i livelli inferiori. Un esempio di gerarchia non inclusiva è la matrice extracellulare⁵⁹⁰: essa non è costituita da cellule, ma insieme alle cellule forma i tessuti, ossia un livello superiore⁵⁹¹. L'importanza della matrice extracellulare risulta particolarmente importante per la comprensione del cancro⁵⁹²: possiamo dunque dire che tenere in conto anche delle gerarchie esclusive rappresenta una delle sfide della comprensione delle entità biologiche.

Gerarchia di controllo

Col termine “gerarchia di controllo” si indica quel particolare tipo di gerarchia nella quale non solo i livelli inferiori sono contenuti nei livelli superiori – si tratta quindi di una gerarchia inclusiva – ma è l'organizzazione stessa dei livelli inferiori che è influenzata dal livello superiore. Alcuni ritengono che il controllo gerarchico sia la caratteristica distintiva della vita⁵⁹³. La maggior parte dei testi di biologia definiscono in effetti l'essere vivente come struttura gerarchicamente organizzata⁵⁹⁴, in cui le parti sono disposte in livelli in cui la funzione di ogni livello è necessaria al mantenimento degli altri. L'organizzazione di ogni livello dipende da

⁵⁸⁸ N. Eldredge (1985), p. 140: “[...] hierarchies that seem to me relevant to the evolutionary process are inclusive: organisms are composed of organs, which are composed of tissues, which are composed of cells and so on.”.

⁵⁸⁹ J.W. Valentine (2003).

⁵⁹⁰ Cfr. *supra* p. 100.

⁵⁹¹ J.W. Valentine (2003), p. 100.

⁵⁹² Cfr. *supra* p. 103, 114 e 117.

⁵⁹³ H.H. Pattee (1970).

⁵⁹⁴ C. Starr, C.A. Evers, L. Starr (2014).

quella del livello superiore, che esercita un controllo su di essa⁵⁹⁵. La differenza con la gerarchia inclusiva, dunque, è che in questo tipo di gerarchia non solo si trovano i livelli uno dentro l'altro come in una matrioska, ma vi è una connessione tra i livelli, in modo tale che il livello più alto controlla e regola i livelli inferiori. A livello evolutivo, possiamo dire che questa gerarchia di controllo si ritrova in quei sistemi nei quali il livello superiore esercita una funzione di *de-darwinizzazione* del livello inferiore, ossia un controllo sull'azione della selezione naturale a livello inferiore⁵⁹⁶: in tal modo viene modificata la struttura dei livelli inferiori. Quella delle cellule all'interno di un organismo può dunque essere caratterizzata come una gerarchia di controllo, che sarebbe in questo caso un particolare tipo di gerarchia inclusiva. Questo corrisponde anche all'etimologia del concetto di gerarchia, che implica una certa forma di regola o autorità posta al vertice: l'esistenza, cioè, di un'entità superiore che dirige le entità inferiori. Ciò è particolarmente importante nel cancro, in quanto sembra che questa patologia implichi la distruzione della gerarchia di controllo, nel senso che l'organismo non esercita più quella funzione di *de-darwinizzazione* sulle cellule⁵⁹⁷. La perdita di controllo gerarchico è alla base di un fenomeno patologico quale il cancro: questa potrebbe essere una prova a favore del fatto che la gerarchia è qualcosa di ontologicamente costitutivo del vivente.

Le gerarchie di controllo sono caratterizzate da un controllo binario, dal basso in alto e dall'alto al basso. Un esempio di questo controllo binario è la cellula, nella quale le molecole forniscono il substrato per l'attività cellulare, e le cellule forniscono il contenuto per l'attività molecolare.

Questa struttura binaria caratterizza anche un altro tipo di gerarchia di controllo, che è la gerarchia dell'informazione. In effetti, il dogma della biologia molecolare stabilisce che l'informazione passa sempre dal DNA alle proteine e mai al contrario⁵⁹⁸. L'informazione permette la sopravvivenza di un sistema biologico in un determinato ambiente: l'informazione che viene processata ad un determinato livello

⁵⁹⁵ L. Buss (1987), p. 171: "To the extent that control over replication of the lower unit is required for effective interaction with the external environment, organizations must appear in the higher unit to limit the origin or expression of variation at the lower unit."

⁵⁹⁶ Cfr. *supra* p. 25.

⁵⁹⁷ Cfr. *supra* p. 158.

⁵⁹⁸ In realtà, oggi si conoscono delle eccezioni, come mostrato precedentemente. Tuttavia, in questo paragrafo non è in discussione la validità di tale dogma ma la sua interpretazione deterministica.

ha sempre un'influenza sugli altri livelli⁵⁹⁹. Ogni livello porta delle informazioni: dal DNA, alla struttura spaziale della cellula. Proprio la struttura gerarchica del vivente fa sì che esso abbia una modalità particolare di trasmissione dell'informazione: dallo splicing alla trasduzione di segnali, al comportamento animale, sono tutte modalità di trasmissione dell'informazione che coinvolgono il vivente in quanto sistema gerarchicamente organizzato⁶⁰⁰. Lo splicing, ad esempio, è una modifica dell'RNA che si verifica nel momento della trascrizione, ossia nel momento stesso della nascita dell'RNA a partire dal DNA. Che si tratti di una trasmissione dell'informazione si può dimostrare col fatto che errori nello splicing portano ad un'alterazione della sintesi proteica: questo perché l'informazione trasmessa durante lo splicing è parziale o erronea. Le informazioni di ogni livello sono condizionate dall'esistenza di limiti a livello superiore: ad esempio, nel genoma l'organizzazione del materiale genetico e la suddivisione del materiale codificante e non codificante costituiscono un esempio di organizzazione che permette l'organizzazione⁶⁰¹. Per questo, quella dell'informazione è un esempio di gerarchia di controllo.

Gerarchia tassonomica

Un altro tipo di gerarchia è quella tassonomica: si tratta di una classificazione che dispone le entità in un certo ordine per finalità epistemiche, ossia per agevolare la conoscenza.

In biologia, un esempio tipico di gerarchia classificatoria è la classificazione di Linneo. La tassonomia di Linneo classifica gli esseri viventi secondo un grado di complessità crescente, in ordini e taxa. Nel sistema di classificazione di Linneo, ogni specie ha un nome doppio, poiché combina il nome generico e quello specifico (ad esempio *Homo sapiens*)⁶⁰². Gli esseri viventi sono raggruppati in base alle loro somiglianze e le specie superiori non includono le specie inferiori. La grande novità della teoria darwiniana, ossia l'ipotesi dell'antenato comune, permette la nascita di una classificazione di tipo inclusivo. La gerarchia Linneana è dunque composta da regno, classe, ordine, genere e specie. Oggi, il sistema gerarchico della

⁵⁹⁹ I. Temkin, E. Serrelli (2016).

⁶⁰⁰ D. Wright (2009).

⁶⁰¹ D. Wright (2009), p. 2: "In the genome, organization is exhibited in gene ordering, clustering of related genes, and the structure of coding and non-coding material."

⁶⁰² U. Zylstra (1992).

classificazione biologica raggruppa le specie in generi, i generi in famiglie, le famiglie in ordini, gli ordini in classi, le classi in phyla e i phyla in regni. La classificazione si basa sulle somiglianze fra strutture aventi la stessa origine. Ad esempio, l'ala di un uccello, la pinna di un pesce o la zampa di un mammifero, pur essendo apparentemente diverse tra loro e pur svolgendo funzioni diverse, rivelano la stessa struttura di base, cosa che fa ipotizzare che possano essersi evoluti per lo stesso scopo o a partire da una stessa struttura. Tali strutture che hanno dunque un'origine comune sebbene abbiano subito un'evoluzione divergente, sono le caratteristiche sulle quali sono idealmente costruite le classificazioni tassonomiche.

La questione che si pone per le classificazioni in biologia è se esse siano naturali o artificiali: se cioè, una classificazione corrisponde a delle differenze o somiglianze che vi sono in natura o è effettuata a fini meramente pragmatici, senza alcuna corrispondenza con ciò che è nella realtà. Il problema con la classificazione di Linneo è in effetti quello di classificare gli individui in specie e le specie in generi. Se si rifiuta la visione essenzialistica delle specie che animava Linneo, questo tipo di classificazione risulta più difficile. La definizione stessa di specie risulta difficile: vi sono decine di definizioni diverse di cos'è una specie, e ci si interroga ancora su quale sia la più adatta a dare conto di fenomeni quale la speciazione. Inoltre, l'analisi del DNA oggi rivela somiglianze e differenze tra gli esseri viventi non sospettate all'epoca delle classificazioni su basi fenotipiche. Ad esempio, le sequenze amminoacidiche di proteine omologhe permettono di ipotizzare relazioni evolutive: in effetti, maggiori sono le somiglianze nella catena amminoacidica, maggiore è la vicinanza evolutiva di due esseri viventi. Le forme di vita sono più numerose e complesse di quello che prevede la classificazione di Lamarck: oggi si conoscono circa 50.000 generi animali⁶⁰³.

Da notare che, sebbene questo tipo di gerarchia possa sembrare meramente classificatorio, in realtà ha senz'altro un fondamento epistemico e talvolta anche ontologico. Collocando gli organismi in una tale scala gerarchica si cerca infatti di dare conto della loro storia evolutiva, di ricondurli cioè ad un possibile antenato comune, e quindi anche di coglierli da una prospettiva ontologica. La gerarchia tassonomica non è quindi mai una gerarchia meramente classificatoria perché ha

⁶⁰³ M. Ereshefsky (1994).

degli intenti esplicativi; inoltre, essa non è convenzionale in quanto è il risultato dell'evoluzione.

Una definizione di gerarchia biologica

Quello che emerge alla fine di questa esposizione dei vari concetti di gerarchia utilizzati in biologia è che è fondamentale comprendere se essa risulta o meno dall'evoluzione. Questo implica discutere la possibilità stessa di una definizione unificata di gerarchia.

Innanzitutto, bisogna dunque chiedersi cosa abbiano in comune tutte queste nozioni di gerarchie esplorate fin qui: una volta individuati gli elementi comuni che definiscono la gerarchia si potrà pervenire ad una definizione di gerarchia biologica, che possa spiegare una varietà di fenomeni, dal comportamento dei cosiddetti superorganismi all'insorgere di fenomeni patologici quali il cancro. Possiamo cominciare col definire la gerarchia come un certo tipo di interazione tra le entità: le entità, che in questo caso sono gli individui biologici, si relazionano fra loro in modi diversi e sono quindi posti su livelli diversi. L'organismo, ad esempio, avrà un determinato posto nella gerarchia evolutiva, e un altro posto nella gerarchia ecologica, dato che cambiano le entità inferiori e superiori. La gerarchia implica dunque delle funzionalità a vari livelli, di cui si può stabilire un ordine. Questo ordine può essere, ad esempio, legato al fatto che un'entità di livello superiore – quale l'organismo pluricellulare o la colonia – esercita un certo tipo di controllo sulle entità inferiori, quale può essere l'inibizione dei conflitti evolutivi⁶⁰⁴.

Inoltre, caratteristica della gerarchia delle entità biologiche è che le entità sono interconnesse al punto che una variazione ad un livello provoca delle variazioni a vari livelli. Questo è dimostrabile guardando all'esempio della colonia di insetti sociali: basti pensare che un singolo insetto non è in grado, da solo, di trovare una soluzione per un problema della colonia, mentre l'intera colonia lo è⁶⁰⁵. Si tratta pertanto di una gerarchia organizzata, in cui l'ordine delle entità non è casuale e in cui il livello superiore non è sempre riconducibile ai livelli inferiori attraverso uno schema causale lineare.

⁶⁰⁴ Cfr. *supra* p. 25.

⁶⁰⁵ W.M. Wheeler (1911).

Un approccio gerarchico ci consente anche di abbandonare un approccio secondo il quale i livelli sono sempre inseriti l'uno nell'altro, giacché in questo caso sarebbe possibile descriverli l'uno nei termini dell'altro. Una visione *à la Leibniz*⁶⁰⁶, nella quale le unità di livello superiore semplicemente contengono altre unità, realizzando così una gerarchia, non corrisponde alla realtà delle entità biologiche. Questo darebbe un senso anche agli omologhi fenotipici, che sarebbero da spiegare sulla base dei livelli sottostanti: la spiegazione gerarchica delle unità di selezione fa capire in che modo possano sopraggiungere dei cambiamenti nella struttura cellulare o molecolare di un'entità, senza che si modifichi il fenotipo. Se infatti il livello fenotipico risulta da interazioni complesse a livelli inferiori, esso non subirà necessariamente una modifica col modificarsi dei livelli inferiori. Il fenotipo è dunque un concetto multi-livello, i cui livelli stanno fra loro in una relazione non semplice con il loro substrato genetico. Non solo, infatti, ogni gene corrisponde a più caratteri fenotipici⁶⁰⁷ ma la relazione tra genotipo e fenotipo è diversa ai vari livelli di organizzazione. Il rapporto tra i due può essere definito come “non lineare”⁶⁰⁸. I geni, cioè, non vanno a comporre il fenotipo in modo semplicemente aggregazionale, come fossero i pezzi di un lego: solo alcuni geni contribuiscono alla funzionalità del genotipo. La gerarchia fenotipica emerge dunque dal rapporto non lineare fra i vari livelli: per definirlo è necessario quindi studiare i molteplici livelli compresi da uno stesso network genico.

Le transizioni evolutive possono essere concepite come transizioni fenotipiche, unificando in tal modo la concezione evolutiva della gerarchia con un'altra visione della gerarchia in biologia. Può essere, cioè, che le entità selezionate abbiano una struttura gerarchica, e questo indipendentemente dal fatto che sia avvenuta una transizione evolutiva. L'ipotesi delle transizioni evolutive spiegherebbe pertanto perché la cooperazione produce un incremento di fitness. Infatti, in un mondo di entità non disposte gerarchicamente, la selezione naturale e il successo riproduttivo andrebbero di pari passo. Si potrebbe, cioè, sostenere che un tratto è stato selezionato perché consente un successo riproduttivo, senza timore di sbagliare. Tuttavia, “[...] *in un mondo gerarchico fatto di entità che agiscono come individui*

⁶⁰⁶ Cfr. *supra* p. 7.

⁶⁰⁷ Ad esempio A. Powell, J. Dupré (2009), p. 57: “Genes, like proteins are found to possess multiple functions, which are sometimes critically dependent on cellular context, and the specificity of enhancers for promoter sequences is often surprisingly loose”.

⁶⁰⁸ S. Caianiello (2016).

*evolutivi (geni, organismi e specie) a diversi livelli di inclusione crescente, il successo differenziale fra entità che stanno a un certo livello può avere un'ampia gamma di cause potenziali*⁶⁰⁹. Un effetto che si verifica ad un determinato livello, ad esempio a livello dell'organismo, può essere dovuto all'effetto della selezione naturale a quel livello, ma questa è solo una delle spiegazioni possibili.

La selezione naturale non è dunque la sola spiegazione possibile, ma è utile per immaginare la storia di determinate funzioni. Per questo, se la selezione naturale non è sempre la causa del passaggio ad un livello di complessità crescente – come sostengono le transizioni evolutive – essa ci aiuta però di ipotizzare come sia avvenuto questo passaggio e quali conseguenze implichi. Le transizioni evolutive, dunque, ipotizzano che possa essersi generato un passaggio di causalità da un livello all'altro, in un movimento dall'alto in basso (*downward causation*) o dal basso in alto (*upward causation*).

Possiamo dire quindi che la teoria dell'evoluzione per selezione naturale risulta utile ma che la gerarchia ha una priorità ontologica nella descrizione dei sistemi biologici⁶¹⁰. Non ci possono essere funzioni, nel senso evolutivo del termine, senza entità capaci di auto-replicarsi: l'auto-replicazione è in effetti il presupposto della selezione naturale. Affinché un'entità sia in grado di auto-replicarsi è necessario che essa sia organizzata, ossia che le parti siano in grado di auto-mantenersi secondo una certa struttura⁶¹¹. L'organizzazione quindi è alla base dell'individuo come unità funzionale. Questo è anche supportato dal fatto che non esiste solamente la gerarchia evolutiva. Esiste anche, ad esempio, la gerarchia fenotipica⁶¹², che rivela la sua importanza nel cancro. Descrivendo, ad esempio, la gerarchia come un albero genealogico si mostra come le entità funzionali, derivando da differenti rami di tale albero, danno luogo ad una rete di interazioni e di schemi organizzativi complessi. L'albero prodotto dalla gerarchia ecologica è dunque l'albero della storia della vita: in questo modo, si riconciliano varie forme di gerarchia⁶¹³. In effetti, la teoria dell'evoluzione per selezione naturale fornisce una

⁶⁰⁹ S.J. Gould, E.S. Vrba (1982).

⁶¹⁰ N. Eldredge, T. Pievani, E. Serrelli, I. Temkin (2016).

⁶¹¹ P. McLaughlin (2001).

⁶¹² S. Caianiello (2016).

⁶¹³ M. Ereshefsky (1994).

classificazione che rimanda alla storia delle entità, mentre l'ecologia fornisce le interazioni attuali delle entità tra loro.

La gerarchia è dunque intesa come un insieme di entità disposte in livelli, i quali non sono necessariamente inclusivi, nel senso di essere contenuti gli uni negli altri, ma sono legati da un rapporto complesso. Per questo, caratteristica della gerarchia in biologia è che le entità di livello superiore non possono essere comprese a partire dalle proprietà delle entità di livello inferiore. La selezione naturale aiuta a capire l'origine e a descrivere la gerarchia in biologia, ma non ne è la causa. Questa nozione di gerarchia permette altresì di spiegare il cancro proprio come una patologia causata dalla perdita della gerarchia somatica, in cui entrano in gioco altri fattori oltre a quello genetico.

Pertanto, si può definire l'individuo biologico come un'entità organizzata gerarchicamente e che svolge una funzione. Vediamo ora quali conseguenze ha questa concezione della gerarchia in biologia sull'ontologia delle entità biologiche.

2. La posta in gioco per la filosofia della biologia

L'interesse filosofico dell'analisi della gerarchia delle entità biologiche risiede nel fatto che esso ci porta ad interrogarci sul rapporto tra il tutto e le parti nei sistemi biologici: in altre parole, esso rende quanto mai attuale il dibattito tra riduzionismo e pluralismo sulle entità biologiche. Risulta in effetti cruciale capire se un sistema biologico sia comprensibile riducendolo alle entità che lo compongono; o, viceversa, se bisogna accettare che non vi è un solo modello che include tutte le entità della biologia, poiché la natura è essenzialmente irriducibile ad un unico principio. Vediamo dunque nel dettaglio queste due posizioni.

Riduzionismo

Le varie interpretazioni del cancro sono state, nei capitoli precedenti, etichettate come più o meno riduzioniste: vediamo a questo punto attraverso un'analisi di questa nozione cosa significhi e cosa implichi. Vogliamo qui analizzare

il concetto di riduzionismo, inteso come un'affermazione sulle realtà complesse, le quali sarebbero sempre riducibili a parti semplici. Esso può essere distinto in riduzionismo ontologico, epistemologico e metodologico. Bisogna premettere che, probabilmente, non vi è nessun autore in filosofia della scienza che difenda tout court simili forme di realismo: le definizioni che seguono hanno dunque il solo scopo di fornire un quadro espositivo di quali problemi filosofici siano legati alla definizione del rapporto tra i livelli di individualità biologica.

Il *riduzionismo ontologico* è un'affermazione sulla realtà in base alla quale tutto ciò che esiste non è altro che un insieme di entità descrivibili in termini fisici⁶¹⁴. Tale concezione si radica nel fisicalismo, o tesi della completezza della fisica, per la quale la fisica dei costituenti ultimi dell'universo esaurisce tutta la verità sul mondo. In biologia il fisicalismo implica che ogni sistema biologico, per quanto complesso, è costituito solamente da un insieme di entità fisiche. Possiamo dire che la tesi ontologica riguarda i *relata*⁶¹⁵: in essa rientrano il riduzionismo sulle entità, sui processi e sulle teorie, l'eliminativismo oppure, all'opposto, l'emergentismo e la sopravvenienza mereologica⁶¹⁶.

Questa tesi è, in effetti, accettata anche da molti antiriduzionisti. Tale forma di riduzionismo può basarsi, ad esempio, sulla nozione di sopravvenienza: per sostenere che un organismo è un oggetto fisico bisogna affermare che le sue proprietà biologiche sopravvengono su quelle fisiche⁶¹⁷. Un dominio di fenomeni a livello superiore è detto quindi sopravveniente su uno inferiore quando ogni differenza a livello superiore riflette una differenza a livello inferiore, ma non viceversa. Ciò equivale a dire che due oggetti fisicamente identici devono avere le stesse proprietà biologiche ma, naturalmente, due oggetti con le stesse proprietà biologiche possono differire quanto alla loro costituzione fisica. La sopravvenienza non è tuttavia né necessaria né sufficiente per consentire la possibilità di una riduzione⁶¹⁸. In effetti,

⁶¹⁴ M. Silberstein (2002).

⁶¹⁵ M. Silberstein (2002), p. 82: "Question of the relata: Reduction is a relation, but *what types of things* may be related?"

⁶¹⁶ M. Silberstein (2002).

⁶¹⁷ J. Butterfield (2011).

⁶¹⁸ Ad esempio, Kim cerca di fornire una concezione unificata dell'emergentismo che parta dalle basi di un modello di riduzione che differisca da quello di Nagel. Egli parte pertanto dall'idea che ogni sistema abbia una definizione microstrutturale unica, descrivibile a partire dalle proprietà che lo costituiscono, dalle proprietà intrinseche e dalle loro relazioni. Solo i sistemi con una microstruttura identica avranno le stesse proprietà emergenti, mentre il contrario non sarà necessariamente vero: sistemi con le stesse proprietà emergenti non hanno necessariamente le stesse proprietà

per ogni sistema, vi sono varie combinazioni possibili di elementi sottostanti che potrebbero averlo formato: si tratta di una “realizzabilità multipla” del sistema, per il quale non vi è una sola combinazione di elementi sottostanti possibili. Il rapporto tra il sistema e gli elementi che lo costituiscono non è dunque lineare⁶¹⁹.

Vi è, poi, il *riduzionismo epistemologico*, di cui quello ontologico è condizione necessaria ma non sufficiente: esso concerne la riduzione di un dominio scientifico ad un altro ed in particolare la riduzione delle teorie di un ambito scientifico ad un altro. Riduzionismo ontologico ed epistemologico sono strettamente legati: è impossibile giustificare un'affermazione ontologica senza fare appello alla dimensione epistemologica, ossia al modo in cui la conosciamo⁶²⁰. Il riduzionismo epistemologico si basa sull'idea che ridurre significa, in un certo senso, derivare le leggi ad un livello superiore dalle leggi che governano il livello inferiore. Secondo il riduzionismo epistemologico, teorie e leggi in un determinato ambito scientifico non sono altro che casi particolari di teorie e leggi formulate in settori scientifici diversi e più essenziali. Nell'ambito della biologia, il riduzionismo epistemologico si traduce nell'idea che le verità della biologia debbano essere radicate in teorie fisiche, in grado di correggerle e rafforzarle, renderle più accurate e complete. Se la questione ontologica riguarda i *relata*, quella epistemologica concerne invece i *legami*⁶²¹: essa si interroga, in effetti, su quale sia il legame che permette la riduzione di un livello di entità ad un altro. Questa posizione può anche essere definita come un *riduzionismo nomologico*⁶²².

Veniamo infine al terzo significato di riduzionismo, il *riduzionismo metodologico*: esso sostiene che qualunque insieme di entità possa essere scomposto in parti e che le proprietà delle parti singolarmente prese siano sufficienti a dar conto delle proprietà dell'insieme. Secondo alcuni, un riduzionismo così inteso è parte di un

microstrutturali. In particolare, egli analizza la causalità dall'alto in basso (downward causation): le proprietà emergenti hanno un'influenza causale sulle parti del sistema dal quale emergono. Questa idea, secondo l'autore, è criticabile: si può parlare di causalità verso il basso solo se le proprietà emergenti sono riducibili a quelle sottostanti: tuttavia, se esse fossero riducibili, non sarebbero emergenti. J. Kim (1999).

⁶¹⁹ I. Brigandt, A. Love (2008): “Critics of reductionism do not argue that each higher level type corresponds to several lower level tokens (which is trivially true) or that molecular biology can study token phenomena only. Rather, the point is that a higher level type corresponds to several lower level types, and for each of these lower level kinds a distinct molecular account obtains.”

⁶²⁰ M. Silberstein (2002), p. 81.

⁶²¹ M. Silberstein (2002), p. 82: “Question of the link: *In what way(s)* must the items be linked to count as a reduction?”

⁶²² M. Silberstein (2002).

paradigma *meccanicista*, nel quale l'universo è assimilato ad una macchina, il cui comportamento è comprensibile attraverso lo studio delle parti⁶²³. Secondo il riduzionismo metodologico, quindi, il modo più fruttuoso di indagare un fenomeno è guardare ai suoi costituenti ultimi.

In biologia, ciò significa che, per quanto un organismo possa essere complesso, lo studio dei suoi costituenti microscopici sarà sufficiente a garantirne una spiegazione completa. La migliore spiegazione di qualunque fenomeno biologico sarà quindi quella che ne rivela i fenomeni chimici e fisici sottesi: in particolare, la riduzione di un sistema biologico alle sue componenti fisiche passerebbe attraverso la riduzione ai *geni* di cui esso è composto. Essi, infatti, proprio grazie ai progressi della genetica molecolare, sembrerebbero poter essere descritti esclusivamente in termini fisici. La conseguenza diretta è un *riduzionismo genetico*, in base al quale l'organismo è frutto di una programmazione messa in atto dal DNA e dai geni: la biologia molecolare, quindi, fornirebbe la chiave d'accesso per spiegare gli esseri viventi nella loro interezza.

Il successo della biologia molecolare nello scoprire le basi dei processi genetici fondamentali e la scoperta del codice genetico dimostrerebbero che l'organismo non è altro che un insieme di molecole e giustificerebbe la fiducia nella capacità dell'indagine molecolare di spiegare tutti i fenomeni biologici.

Bisogna, tuttavia, fare attenzione a non cadere nella semplificazione eccessiva di considerare il riduzionismo come la posizione teorica che mira a spiegare tutto in termini di atomi. Se questo era, forse, la posizione riduzionistica degli esordi della biologia molecolare, oggi la posizione è molto più complessa. In generale possiamo comunque considerare che, sotto l'etichetta del riduzionismo, vi siano tre assunti molto generali: che la spiegazione di un fenomeno vada ricercata solo al livello più basso, che il contesto sistemico di un fenomeno si possa ignorare e che le parti di un sistema possono essere considerate isolate dal sistema stesso⁶²⁴. Vediamo se si possono delineare con altrettanta chiarezza gli assunti di base dell'antiriduzionismo.

⁶²³ J. Dupré (1993).

⁶²⁴ M. Kaiser (2011), p. 453: "Furthermore, I argue that reductive explanations in the life sciences exhibit three characteristics: first, they refer only to factors at a lower level than the phenomenon at issue, second, they focus on internal factors and thus ignore or simplify the environment of a system, and, third, they cite only the parts of a system in isolation"

Riduzionismo e antiriduzionismo

Mettendo da parte il riduzionismo sulle entità, possiamo dire che, almeno ai fini di questa tesi, la parte più interessante della disputa tra riduzionismo e antiriduzionismo è quella che verte sulla natura della spiegazione scientifica⁶²⁵. Secondo alcuni, la disputa tra riduzionismo e antiriduzionismo non esiste: da una parte, infatti, l'antiriduzionista non è in grado di dire in cosa consista esattamente il suo antiriduzionismo; dall'altra, alcune metodologie riduzioniste risultano valide.

Di particolare interesse risulta il riduzionismo epistemologico, dato che riguarda la composizione in livelli della realtà. Tale tipo di riduzionismo si chiede in che modo il livello L+1 possa essere spiegato a partire dal livello L. Secondo il riduzionismo epistemologico⁶²⁶, in effetti, ridurre significa derivare le leggi ad un livello superiore dalle leggi che governano il livello inferiore. Il riduzionismo epistemologico viene teorizzato nell'opera di Ernest Nagel "La struttura della scienza": *"Per riduzione [...] intendiamo la spiegazione di una teoria o di un insieme di leggi sperimentali fissate per un certo settore di indagine mediante una teoria di solito, anche se non invariabilmente, formulata per qualche altro settore"*⁶²⁷. In altre parole, secondo tale concezione *"teorie e leggi in un determinato ambito scientifico non sono altro che casi particolari di teorie e leggi formulate in settori scientifici diversi e più essenziali"*⁶²⁸. Egli affronta, così, l'argomento della relazione logica tra teorie⁶²⁹. Una teoria in filosofia della scienza è definita come un sistema di enunciati esplicitamente formulati e avente validità universale. Ridurre una teoria T₂ ad una teoria T₁ significa dedurre gli enunciati di T₂ da quelli di T₁. Affinché ciò sia possibile, devono occorrere due condizioni formali: si tratta della possibilità di connettere e quella di derivare logicamente. La prima prevede di elaborare leggi-ponte che connettano i termini presenti nelle due teorie, in modo tale che queste possano essere traducibili l'una nei termini dell'altra; la seconda prescrive di poter derivare le leggi della teoria da ridurre da quelle della teoria ridotta. Definita anche *riduzione interteorica*, questa forma di riduzione è esemplificata da Nagel nel caso della riduzione della termodinamica classica alla meccanica statistica. L'ipotesi

⁶²⁵ A. Rosenberg (2001).

⁶²⁶ Cfr. *supra* p. 228.

⁶²⁷ E. Nagel (1961).

⁶²⁸ E. Mayr (2004).

⁶²⁹ E. Nagel (1961).

secondo la quale spiegare significa dedurre e, pertanto, ridurre, è legata al modello nomologico-deduttivo della spiegazione scientifica. Il modello nomologico-deduttivo prevede di sussumere il fenomeno da spiegare (*explanandum*) sotto una legge generale (*explanans*)⁶³⁰.

Il motivo per cui è utile analizzare la riduzione interteorica è che essa porta a interrogarsi sui livelli di composizione della realtà: a chiedersi, cioè, se esista un solo livello fondamentale, a cui vanno ridotte tutte le spiegazioni, oppure se livelli distinti devono essere spiegati in termini distinti.

Cerchiamo di applicare l'analisi della riduzione interteorica alla spiegazione del cancro. Per fare ciò, bisogna capire, a partire dall'esempio del cancro, quale sia il rapporto tra i livelli di individualità biologica e se esso è spiegabile tramite una metodologia riduzionista. Si tratta di chiedersi quale sia il livello di spiegazione a cui ridurre tale patologia. Se il cancro è l'*explanandum*, cioè, bisognerà capire quale sia l'*explanans*⁶³¹.

Nella SMT, il livello di spiegazione del fenomeno cancerogeno è quello genetico: la massa tumorale è conseguenza di una mutazione genetica, che ha indotto una proliferazione cellulare anomala. L'*explanans* è dunque il livello molecolare: in questo caso, si ha una riduzione del livello somatico al livello molecolare. Abbiamo visto però che la spiegazione del cancro a livello molecolare presenta alcuni problemi⁶³². Il livello L+1 del cancro, quindi, non può essere spiegato esclusivamente nei termini del livello L, in quanto è difficile formulare delle leggi ponte che spieghino lo sviluppo del cancro a partire da una mutazione genetica della cellula. Questo sembra inficiare la possibilità di una riduzione interteorica.

Se, invece, si accettasse la prospettiva della TOFT, l'*explanans* non sarebbe più il livello molecolare ma il livello tissutale. Anche quest'ultimo sembra dunque un modello riduzionista. Tuttavia, quest'ultimo ha il vantaggio di procedere attraverso una descrizione top-down: partendo, cioè, dall'analisi del livello L+1 e senza cercare necessariamente di spiegare tutto nei termini di L⁶³³. Il vantaggio della TOFT è dunque quello di portare l'attenzione su un contesto più largo: se la spiegazione è

⁶³⁰ C.G. Hempel, P. Oppenheim (1948).

⁶³¹ M. Bertolaso (2016), p. 153 e segg.

⁶³² Cfr. *supra* cap. 4.

⁶³³ M. Bertolaso (2016), p. 86.

comunque ricercata al più basso livello possibile (identificato non più con quello molecolare ma con quello tissutale), essa riconosce però che la metodologia di ricerca deve concentrarsi sull'interazione tra il tessuto normale e la massa cancerogena. La spiegazione a livello L, dunque, non è completa, ma richiede che venga considerata anche l'interazione tra L e L+1. Inoltre, il tessuto è un livello già di per sé complesso, composto da vari sotto-livelli: non si può perciò considerare a tutti gli effetti come il livello L, ma piuttosto come un insieme di livelli L. non si può dunque considerare riduzionistica una metodologia esplicativa che ricorre al tessuto. La TOFT sembra rappresentare, dunque, una spiegazione del fenomeno cancerogeno che supera il riduzionismo.

Infine, se si accettasse l'interpretazione del campo morfogenetico⁶³⁴, si avrebbe un terzo tipo di relazione tra i livelli: in questo caso, infatti, il livello L sarebbe spiegato dal livello L+1. Vi sarebbe una vera e propria inversione dei livelli di spiegazione, che renderebbe impensabile l'applicazione di una metodologia riduzionista. In questa interpretazione, infatti, è che il segnale proveniente dal livello superiore che influenza la cellula e il suo sviluppo. In tal senso, possiamo dire che si tratta di un tentativo di superare la metodologia riduzionista, alla luce del fatto che, almeno nel caso del cancro, essa sembra limitante.

La difficoltà di applicare una riduzione epistemologica al caso cancro può essere considerata emblematica di come in biologia esistano differenti livelli e che una spiegazione, per essere completa, non solo li deve cogliere nella loro peculiarità, ma deve anche tenere conto delle interazioni fra essi. Il riduzionismo inteso come ricerca della spiegazione del livello L+1 esclusivamente al livello L sembra dunque non dare sempre i risultati sperati. Questo apre dunque la strada ad un pluralismo critico, nel quale si riconosca la parziale irriducibilità dei livelli e si ammettano spiegazioni che li integrano.

Il pluralismo critico

Per dare conto del fenomeno del cancro si può dunque provare a sostenere un antiriduzionismo che non sia solo un'opposizione al riduzionismo ma che abbia anche una portata positiva: bisogna cioè sostenere che vi sono funzioni a livello

⁶³⁴ Cfr. *supra* p. 143.

superiore e che esse hanno un valore esplicativo⁶³⁵ che non si riduca alla sola funzione. Come abbiamo visto per i vari modelli interpretativi del cancro, propendere per un'interpretazione sistemica del fenomeno cancerogeno implica rifiutare un riduzionismo metodologico per giungere ad una spiegazione che tenga conto di più livelli contemporaneamente. Vediamo quindi in che modo si può elaborare un "pluralismo critico"⁶³⁶, per il quale la realtà è composta di livelli e per questo le definizioni delle entità biologiche devono tenerne conto.

Il pluralismo è una tesi ontologica, epistemologica e metodologica⁶³⁷: dal punto di vista ontologico, un pluralista può sostenere che il mondo non esista. Dal punto di vista epistemologico, egli può invece sostenere che, se il mondo esiste, esso non è conoscibile in maniera univoca⁶³⁸. Dal punto di vista metodologico, infine, un pluralista può sostenere che non vi è un solo modello interpretativo della realtà ma differenti metodi scientifici sono tutti altrettanto validi. In generale, il pluralismo si applica dunque a metodi, modelli, spiegazioni e obiettivi: esso sostiene che per ogni entità, possa essere vera una spiegazione e quella contraria.

In filosofia della biologia il pluralismo è un modo di rispondere ad una certa concezione della filosofia della scienza, in particolare quella positivista, che mirava ad un'unificazione della scienza e sostenere invece una pluralità delle scienze⁶³⁹. Difendere il pluralismo significava quindi difendere la peculiarità dell'oggetto di studio della biologia, e la sua autonomia dalla fisica. Esso vuole contrapporsi al riduzionismo, sottolineando la varietà e specificità degli esseri viventi, che devono essere compresi e spiegati con modelli differenti da quelli della fisica ma altrettanto validi. Vediamo dunque che, se da una parte il pluralismo può configurarsi come una tesi che nega la portata esplicativa della scienza, dall'altra esso è spesso utilizzato per supportare "l'unicità della biologia"⁶⁴⁰. Inteso in questo secondo modo, il pluralismo sostiene che la natura presenta unità e varietà allo stesso tempo. Basti pensare alle differenze che si possono avere tra gli esseri viventi: essi possono essere costituiti da una o più cellule e presentano dei caratteri comuni, quali il possedere un

⁶³⁵ M. Bertolaso (2016).

⁶³⁶ Il termine è preso in prestito da S.D. Mitchell (2003).

⁶³⁷ Quella che segue non pretende essere un'indagine esaustiva del significato del pluralismo in biologia; vuole essere semplicemente un'introduzione concettuale finalizzata a esplorare il pluralismo sull'individuo biologico.

⁶³⁸ J. Dupré (1996).

⁶³⁹ J. Cat (2012).

⁶⁴⁰ E. Mayr (2004).

metabolismo che gli permette di sfruttare le risorse esterne per crescere, mantenersi e riprodursi; nonché, il fatto di essere in grado di variare in base agli stimoli ambientali o a seguito di variazioni genetiche. Allo stesso tempo, i viventi sono totalmente distinti dagli oggetti della fisica, e necessitano quindi di un metodo esplicativo diverso.

Nelle righe che seguono, si difenderà un pluralismo che sostiene che la realtà è organizzata in livelli, ma che questo non inficia la possibilità di una spiegazione unitaria e più aderente alla realtà. È proprio questo che si definisce un “pluralismo critico”⁶⁴¹. Vi sono più livelli di spiegazione fattuale, irriducibili l’uno all’altro, perché ognuno ha una sua autonomia; questo è un assunto chiave della teoria gerarchica sin dall’inizio⁶⁴². In questo senso, dunque, il pluralismo non è una mera convenzione, ma è un riflesso della struttura stessa della realtà delle entità biologiche, o almeno di ciò che della realtà emerge dalla pratica della scienza: ciò è stato fin qui mostrato attraverso l’esempio del cancro, nel quale la spiegazione al solo livello cellulare non riesce a darne conto nella sua interezza, pur non essendo in sé falsa. Alcuni tipi di spiegazione, cioè, risultano parziali.

La realtà è filtrata da teorie, modelli e ipotesi diversi tra loro: per questo, un modo per stabilire quale teoria sia più aderente alla realtà è affidarsi alla pratica della scienza. Mettendo alla prova nella pratica varie teorie si può giungere ad averne una che sembra descrivere meglio il fenomeno in questione, come si evince dai vari modelli interpretativi alternativi del cancro. Questo significa accettare che le descrizioni delle entità biologiche che emergono dalla pratica della biologia hanno delle implicazioni metafisiche, ossia descrivono, in una certa misura, il mondo. Tuttavia, potrebbero esservi più spiegazioni possibili per uno stesso fenomeno. Si tratta di una versione realista del pluralismo: la realtà esiste, ma si presta a diverse descrizioni. Quando Mendel ipotizzava l’esistenza di caratteri legati alle differenze fenotipiche osservate sulle piante di piselli su cui faceva esperimenti, egli pensava che esistesse davvero un sostrato materiale responsabile di tali differenze (che in effetti si trovò in seguito nei geni). In tal modo, egli faceva un’asserzione teorica sul fatto che la biologia indaga la realtà, inclusa quella parte di realtà che risulta invisibile. Il pluralismo critico è dunque la tesi che per essere realisti non è

⁶⁴¹ S.D. Mitchell (2003).

⁶⁴² Cfr. *supra* cap. 2.

necessario aderire ad una visione della scienza come disciplina capace di unificare: accettare l'esistenza di fenomeni impossibili da unificare e ridurre a unità non implica affermare che questi non esistano o non siano conoscibili⁶⁴³. Il pluralista critico non rigetta l'esistenza di un legame di causa ed effetto tra i fenomeni: piuttosto, egli sostiene che, data una causa, vi possono essere più effetti e che dato un effetto esso non è sempre riconducibile ad una sola causa.

L'esempio del cancro mostra come, da una parte, alcune teorie della biologia possono avere un'influenza sulla nostra ontologia, permettendo di stabilire cosa è reale: allo stesso tempo, però, mostrano che vi è una realtà dei fenomeni, che "impone" alcune spiegazioni piuttosto che altre. Il pluralismo critico così definito non vuole essere solo un modo di definire le teorie scientifiche, ma una vera e propria concezione della filosofia della scienza.

L'ipotesi pluralista va di pari passo con la descrizione delle entità biologiche come sistemi gerarchici, per la comprensione dei quali è necessario prendere in considerazione tutti i livelli. Vediamo quali conseguenze può avere un tale pluralismo critico sulla definizione di individuo biologico.

Il pluralismo sull'individuo biologico

Bisogna innanzitutto distinguere due tesi pluraliste a proposito dell'individuo biologico: la prima tesi, secondo la quale vi sono diversi individui biologici (cellula, organismo, specie) aventi pari dignità ontologica; la seconda, invece, secondo la quale vi sono diverse definizioni di individuo biologico, a seconda della teoria che si utilizza per definirlo. Abbiamo visto nel corso di questa tesi come la struttura in livelli della realtà sembri imporsi: pertanto, possiamo sostenere che vi sono individui biologici a diversi livelli. Allo stesso tempo, abbiamo visto come vi siano diverse definizioni possibili di individuo biologico, che non si limitino cioè all'individuo evolutivo.

Il primo tipo di pluralismo, ossia quello sugli individui biologici, può essere dimostrato, innanzitutto, mostrando che la selezione agisce a diversi livelli, cioè vi sono diverse unità di selezione: pertanto, dal momento che l'individuo biologico è

⁶⁴³ J. Cat (2014).

l'unità di selezione, esistono diversi individui biologici⁶⁴⁴. Si può quindi definire il gene, la cellula, l'organismo, la specie, o l'ecosistema, come pure qualunque altra entità su cui agisce la selezione naturale, come individuo biologico.

Il secondo pluralismo è la tesi secondo la quale non vi è una sola definizione di cosa conta come individuo biologico ma ve ne sono diverse, tutte ugualmente valide⁶⁴⁵. Oltre agli individui evolutivi, esistono, in effetti, anche gli individui ecologici, genetici, fisiologici e così via⁶⁴⁶. Un argomento per dimostrare questo pluralismo di individui biologici è che non vi è solo la teoria dell'evoluzione per selezione naturale che è deputata a definire gli individui biologici: di fronte all'incapacità di tale teoria a spiegare alcuni fenomeni (quali, ad esempio, i fenomeni di altruismo e cooperazione), bisogna ricorrere ad altre teorie. Anche lo studio della carcinogenesi mostra che non sempre l'approccio esclusivamente evolutivo è il migliore per comprenderne le caratteristiche. A seconda dell'approccio che si adotta, una stessa entità può essere vista come individuo o come insieme di individui: ad esempio, si può considerare l'organismo pluricellulare come un individuo unitario oppure come un insieme di cellule. Questo pluralismo si fonda su una concezione pluralista della filosofia della scienza. Si tratta, in effetti, di adottare un pluralismo che integri spiegazioni e modelli a molti livelli di analisi invece di aspettarsi una spiegazione ad un solo livello. Un pluralismo che non sia dunque una negazione del realismo: secondo questo tipo di realismo, vi è un solo mondo ma molti modi di descriverlo⁶⁴⁷. È quello che cerca di fare, ad esempio, la teoria della selezione multi-livello, che cerca di dare conto del meccanismo evolutivo in atto ad ogni livello. Il merito della teoria della selezione multi-livello è proprio quello di aver fatto comprendere che il meccanismo dell'evoluzione, nella sua pretesa universalità, era talmente generico da dover fare i conti con la composizione gerarchica della natura al fine di avere un qualche interesse per la pratica della scienza.

⁶⁴⁴ Cfr. *supra* p. 91.

⁶⁴⁵ J. Dupré (2010), p. 21: "To the average mushroom collector a single mushroom is an organism, and it would be strange indeed to claim that two mushrooms collected miles apart were parts of the same organism. There is nothing wrong with the idea that for important theoretical purposes this counterintuitive conception may be the right one; there is also nothing wrong with the more familiar concept of a mushroom. The simple but important moral is just that we should be pluralistic about how we divide the biological world into individuals: different purposes may dictate different ways of carving things up."

⁶⁴⁶ Cfr. *supra* cap. 1.

⁶⁴⁷ S.D. Mitchell (2009), p. 13.

Entrambi i tipi di pluralismo sembrano dunque comprovati. Esistono diversi tipi di individui biologici e, per ogni individuo biologico, possono esistere varie definizioni. Quello che è emerso, inoltre, è che l'individuo, indipendentemente dal modo in cui è definito, è composto da entità disposte in livelli gerarchici.

Il cancro è un caso emblematico perché mostra come l'esistenza di individui a più livelli sia un dato di fatto, dalla cui disorganizzazione si genera una patologia. Da questo punto di vista, dunque, descrivere i livelli di individualità sembra più importante che avere una definizione unificata di individuo biologico. Il fatto stesso che vi siano individui a più livelli impedisce una definizione unificata, senza che ciò implichi un antirealismo sull'individuo biologico. La definizione di individuo biologico, cioè, non è così prioritaria per la pratica della biologia come potrebbe invece esserlo una definizione delle relazioni che legano i vari livelli di individualità tra loro.

Un modello di individualità

Possiamo perciò affermare che vi sono varie definizioni possibili di individuo biologico. Per evitare, però, di cadere nel convenzionalismo possiamo cercare di definire un modello unificato di individualità biologica, al quale ricondurre tutte le definizioni di individualità. Per fare ciò, possiamo integrare il modello di individualità che era stato fornito all'inizio⁶⁴⁸ con la definizione di individuo biologico come unità funzionale gerarchica. Possiamo dire che le interazioni forti che definiscono un sottoinsieme di parti che fa parte di un individuo sono date dalla nozione di funzione. Tutte quelle entità che contribuiscono allo svolgimento unitario di una funzione da parte del sistema possono essere considerate come parti di un solo individuo. Ad esempio, le interazioni tra gli insetti di una colonia sono tali che tutti gli insetti concorrono alla sopravvivenza dell'intera colonia, attraverso compiti complessi quali la realizzazione del nido o la raccolta di cibo, compiti che nessuno dei singoli insetti è in grado di realizzare da solo. Per questo, è legittimo considerare la colonia come un unico individuo, perché si tratta di un'unità funzionale. Possiamo quindi dire che un mitocondrio contribuisce allo svolgimento della funzione propria dell'organismo pluricellulare che è quella di mantenersi in vita e riprodursi,

⁶⁴⁸ Cfr. *supra* p. 31.

svolgendo determinate attività. La definizione di individuo come unità funzionale implica poi, come abbiamo visto, una definizione di organizzazione e di gerarchia: perché si è constatato che un'entità biologica per svolgere propriamente una funzione deve essere organizzata in livelli, ognuno dei quali esercita un controllo gerarchico sui livelli inferiori. Questo vuol dire che l'individuo biologico è essenzialmente organizzato in livelli e allorché si tenta di definirlo non si può non tenerne conto. Gli individui biologici non possono essere compresi se non come composti da livelli di entità che interagiscono in modo non lineare. Questo ci porta ad un'ontologia relazionale, nella quale i livelli siano concepiti in un rapporto dinamico⁶⁴⁹: in tale ontologia, l'individuo è un sistema in cui le proprietà dei vari livelli si influenzano tra loro.

Vi sono diverse forme di gerarchia: tuttavia, è essenzialmente sul piano evolutivo che esse dispongono di maggiore potere esplicativo. Se le gerarchie sono l'architettura della complessità, l'evoluzione ne è l'architetto⁶⁵⁰: in tal modo, l'evoluzione ha un ruolo importante nella definizione della gerarchia, pur sfuggendo a quel meccanismo necessario di causa ed effetto che abbiamo visto rivelarsi difficile da difendere. Si può poi dimostrare che l'architettura dell'ecosistema, quella morfologica e quella genomica corrispondono tutte allo stesso schema, nel quale le parti sono organizzate secondo una sorta di albero genealogico. La vita, e dunque, la biologia, si caratterizza per l'aver delle funzioni e le entità biologiche possono svolgere determinate funzioni in quanto facenti parte di sistemi organizzati.

Accettare un modello gerarchico dell'individualità implica un rifiuto del riduzionismo sia ontologico – inteso come l'affermazione dell'esistenza di un solo tipo di entità fondamentali – sia epistemologico – ossia l'affermazione che esiste una sola legge fondamentale di conoscenza dei fenomeni biologici. In effetti, ad ogni livello gli individui biologici presentano proprietà nuove, per la spiegazione delle quali servono leggi e modelli distinti da quelli utilizzati per spiegare il livello inferiore: ogni livello richiede concetti, generalizzazioni e leggi proprie. Il comportamento di un livello non può essere compreso semplicemente studiando il comportamento del livello sottostante: e questa è un'affermazione di

⁶⁴⁹ M. Bertolaso (2015); M. Bertolaso, S. Caianiello (2016).

⁶⁵⁰ J.W. Valentine (2003) , p. 100: "If hierarchies are the architectures of complexity, evolution is the architect".

antiriduzionismo che sembra piuttosto condivisa in filosofia della scienza⁶⁵¹ e che sembra ancora più importante allorché il riduzionismo fallisce nella pratica scientifica come nell'esempio del cancro. Questa concezione si applica a varie scienze, ma sembra tanto più appropriata in biologia in quanto la nostra analisi sembra portare alla conclusione che l'organizzazione in livelli è costitutiva delle entità biologiche.

La ricerca di un modello esplicativo del cancro mostra che l'ordine gerarchico che guida l'evoluzione a diversi livelli tassonomici non può essere schiacciato sul livello del DNA. “Un sistema biologico [...] è caratterizzato da un numero così elevato di interazioni tra le parti – per esempio tra i geni del genotipo – che pur se riconoscessimo completamente le proprietà delle parti più piccole, ne ricaveremmo, per forza di cose, solamente una spiegazione parziale. Nulla è altrettanto caratteristico dei processi biologici quanto le interazioni che si verificano a tutti i livelli [...]”⁶⁵².

La peculiarità del sistema biologico è tale che qualunque studio a livello molecolare sarà sempre e solo parziale. Per questo, una prospettiva riduzionista è parziale, giacché perde di vista le peculiarità dei vari livelli, negandone di conseguenza l'apporto nel funzionamento dell'intero organismo.

La teoria delle transizioni evolutive rappresenta un importante nodo di congiunzione tra l'analisi funzionale-gerarchica delle entità biologiche e l'analisi evolutiva dell'individuo biologico. Spiegando, infatti, l'emergenza di nuovi livelli di organizzazione come risultato della pressione della selezione naturale a livello inferiore, essa concettualizza un aumento di complessità attraverso un aumento dei livelli. I vari livelli sono quindi composti da entità individuali che non sono semplicemente dei replicatori, ma interagiscono allo stesso tempo con l'ambiente, evolvendo in maniera differenziale⁶⁵³. Le unità delle transizioni evolutive non sono semplicemente delle unità di selezione, in quanto non spiegano solo l'evoluzione di quel livello ma l'origine evolutiva del livello in questione.

⁶⁵¹ M.A. Kaiser (2011), p. 455: “In sum, the prevalent opinion in the life sciences seems to be that if the complexity, dynamics and context-sensitivity of biological systems is to be taken seriously, then this requires abandoning reductionism or, at least, to recognize its limits and supplement it with a more holistic, systems-oriented approach – as it is, for example, aspired by system biology.”.

⁶⁵² E. Mayr (2004), p. 36.

⁶⁵³ S. Caianiello (2016).

Questo potrebbe andare di pari passo con una concezione dinamica e relazionale del cancro⁶⁵⁴. Sono le dinamiche intrinseche dell'organizzazione biologica che possono spiegare l'insorgere del cancro come fenomeno patologico. Come abbiamo visto, infatti, né la sola dinamica cellulare e neppure quella tissutale sono in grado di renderne conto: viceversa, la comprensione dell'organizzazione dinamica delle entità biologiche sembra contribuire alla spiegazione di tale fenomeno (basti pensare alla validità della TOFT o del campo morfologico come spiegazioni della carcinogenesi). L'insorgere di un fenomeno cancerogeno mostra quindi che l'unità di un'entità è data dalla stabilità dinamica dell'insieme a vari livelli di organizzazione: ed è proprio questo che definisce l'individuo biologico, cioè il fatto di avere delle parti disposte in una maniera non casuale.

⁶⁵⁴ M. Bertolaso (2016), p. 85: "From an ontological point of view I claim that the multilevel phenomenology of cancer reveals the peculiar dynamic organization of metazoan".

Conclusione

Per ricapitolare, in questa tesi è stato presentato quanto segue. Innanzitutto si è analizzato il dibattito sull'individuo biologico, chiedendosi poi, non solo se vi possa essere una sola definizione di individuo biologico, ma anche se si tratta di una domanda ben posta. Se, cioè, tale dibattito si possa risolvere, e risolvere in un modo che sia utile per la pratica della scienza.

In seguito, si è posta la questione della gerarchia di individui biologici: ciò che rende più difficile e, al tempo stesso, più interessante definire l'individuo biologico è il fatto che vi sia una gerarchia di individui biologici, in quanto è possibile trovare individui a livelli diversi. Ciò è messo in luce, per quanto riguarda la biologia evolutiva, dalla teoria della selezione multi-livello: le transizioni evolutive e il dibattito sui livelli di selezione si inseriscono proprio in questo contesto, nel tentativo di scoprire se vi sia un livello più fondamentale e perché gli esseri viventi si strutturano come delle entità organizzate in livelli.

È stato dunque proposto di analizzare queste questioni a partire da un esempio tratto dalla pratica della scienza, ossia il cancro e le teorie della carcinogenesi. Gli studi sul cancro, in effetti, sembrano sempre più mostrare che le entità che compongono l'organismo sono organizzate e che proprio la distruzione di questa organizzazione implica degli effetti patologici. Per questo, la questione dell'organizzazione in livelli non è una questione di classificazione ma una questione che la pratica della scienza ci rivela come "reale".

Per giungere ad una definizione di organizzazione, è stata poi impiegata la nozione di funzione: affinché svolga una funzione, infatti, un sistema deve essere organizzato. Per questo, l'individuo sembra poter essere definito come unità funzionale, ossia come un'entità coesa e spaziotemporalmente limitata che è in grado di svolgere una qualche funzione. Vi sono quindi diversi individui biologici: in un sistema organizzato, entità a vari livelli possono essere definiti come individui.

Per concludere, è interessante partire da una citazione di Prigogine.

"Noi siamo in un certo senso nella posizione di un visitatore proveniente da un altro pianeta che, trovando una casa di periferia, voglia comprendere la sua

origine. Naturalmente la casa non è in conflitto con le leggi della meccanica, altrimenti sarebbe dovuta cadere. Ciò nonostante, questo esula dalla questione, vale a dire, ciò che interessa è la tecnologia a disposizione dei costruttori di case, i bisogni degli occupanti e così via. La casa non può essere compresa al di fuori della cultura in cui essa è inclusa.

Questa è esattamente la nostra posizione di fronte ai problemi biologici. Sebbene ciascuna delle importanti biomolecole scoperte negli ultimi anni sia ovviamente costruita in accordo con le leggi della fisica e della chimica, dobbiamo identificare i meccanismi che permettono la “produzione in serie” di queste molecole e che coordinano la loro produzione secondo le necessità dell’organismo. È stato spesso affermato che l’organizzazione biologica richiede una serie di strutture e funzioni di crescente complessità e carattere gerarchico. Uno dei nostri principali interessi è di capire il modo in cui avvengono le transizioni tra livelli e di mettere in relazione il livello molecolare con quello supermolecolare, e quello cellulare con quello supracellulare.”⁶⁵⁵.

Tale citazione evidenzia due cose importanti a proposito dei sistemi biologici: l’idea che ogni entità della biologia debba essere compresa in un sistema più ampio e quella che il vivente sia un’organizzazione biologica di strutture e funzioni di complessità crescente. Questo corrisponde in effetti a quanto si è tentato di argomentare in questa tesi: che determinati fenomeni biologici, primo fra i quali il cancro, possono essere descritti come fenomeni organizzati e gerarchici, impossibili da comprendere al di fuori di una visione sistemica. Inoltre, questa visione che emerge dalla pratica della scienza riflette la struttura dei fenomeni biologici: si tratta di una vera e propria questione ontologica. Pertanto, la definizione di individuo biologico non può che tenere conto della struttura essenzialmente gerarchica della biologia.

Possiamo quindi riprendere l’esempio di Goodnight⁶⁵⁶: in particolare, possiamo considerare l’analisi funzionale delle entità come una sorta di “analisi contestuale” – sebbene questo termine non verrà utilizzato qui nel modo in cui è utilizzato da Goodnight – poiché non si può definire la funzione di un’entità se non si definisce il sistema di cui fa parte. Pertanto, solo se accettiamo la composizione in livelli dei sistemi biologici, possiamo comprendere appieno la funzione di ogni singola entità. Per questo, il cancro risulta un esempio emblematico di come i livelli non siano tutti uguali. In effetti, se nella maggior parte dei casi le forze selettive agiscono a livello dell’organismo e a tale livello provocano una risposta, nel caso del cancro non è così.

⁶⁵⁵ I. Prigogine, G. Nicolis (1977), p. 12.

⁶⁵⁶ Cfr. *supra* Introduzione.

Proprio perché il cancro si origina da una cellula che sfugge dal controllo esercitato dall'organismo sulla divisione e moltiplicazione cellulare, esso rappresenta un fenomeno patologico, dovuto ad una perdita di controllo dell'organismo sulla selezione che avviene a livello inferiore⁶⁵⁷. La definizione di individuo come unità funzionale permette di distinguere i vari livelli di selezione, stabilendo nei diversi casi cosa conta come individuo. Si tratta di una definizione che non vuole sostituire ma ampliare quella basata sulla selezione naturale. I vantaggi di un'analisi contestuale sono due: da una parte, una riconciliazione col senso comune, e dall'altra un'utilità per la pratica della scienza.

Una riconciliazione col senso comune

A partire dall'esempio di Goodnight⁶⁵⁸, vediamo innanzitutto quali possono essere le definizioni di individuo biologico che egli ricostruisce tramite l'analisi contestuale. Intanto, si può ricorrere alla nozione di fitness e sostenere che l'individuo è il più basso livello a cui viene assegnata la fitness⁶⁵⁹. Si può infatti assegnare la fitness a più livelli, e la scelta dipende dagli interessi di chi compie questa analisi; a seconda, cioè, dalla domanda a cui si cerca una risposta, si può scegliere la cellula, o l'organismo, o la specie come livello di fitness privilegiata. Questo non implica che la selezione naturale non agisca agli altri livelli, ma significa che si sceglierà di analizzarla solo ad un determinato livello. Tale tesi vuole sostenere, dunque, che la disposizione delle entità in livelli è un dato oggettivo, che cambia la nostra interpretazione dei fenomeni: se quindi la scelta di un livello di descrizione piuttosto che di un altro è convenzionale, nel senso che a tutti i livelli si trovano degli individui, essa non è indifferente. L'esempio del cancro⁶⁶⁰ mostra, ad esempio, che il livello cellulare e quello dell'organismo sono entrambi dei livelli di

⁶⁵⁷ P. Godfrey-Smith (2009), p. 69. *Infra* p. 25.

⁶⁵⁸ Cfr. *supra* p. 2.

⁶⁵⁹ C.J. Goodnight (2013), p. 38: "In standard regression methods for analyzing organismal selection, a large number of organisms are measured for a series of morphological, behavioral, or other traits that are of interest, and for one trait that is a measure of some aspect of fitness. For example, Arnold and Wade (1984b) measure male bullfrogs were for body mass, as the phenotypic trait, and number of progeny that they produced (matings x fertilized eggs/mating x egg survivorship), as the fitness trait. They then did a regression

analysis of number of progeny on male body mass. They found that this regression was significant and concluded that there was selection favoring males of large body size. This approach works equally well using multiple regression with a single fitness trait or multiple phenotypic traits (Lande & Arnold 1983)."

⁶⁶⁰ Cfr. *infra* p. 97 e segg.

azione possibile della selezione naturale, ma che l'organismo è maggiormente individuato poiché è in grado, con i suoi meccanismi, di inibizione della selezione naturale a livelli più bassi, impedendo l'insorgere del fenomeno tumorale.

Vi è poi un secondo modo di definire l'individuo, ossia come il livello più basso a cui la selezione agisce⁶⁶¹. In questo caso l'individuo è il prodotto della selezione. La tesi dell'individualità del gene in quanto più basso livello di selezione è alquanto famosa: tuttavia, essa rischia di non essere sempre esplicativa a livello dell'organismo nel suo complesso. Un altro problema è la variabilità tra le cellule che si verifica all'interno di un organismo: se considerassimo la cellula come il più basso livello di selezione, le cellule che compongono un organismo pluricellulare dovrebbero variare grandemente al loro interno, trasmettendo le variazioni alla progenie e incrementando la propria fitness. Tuttavia, si constata che all'interno delle cellule di uno stesso organismo la selezione a livello cellulare è piuttosto limitata rispetto a quella che agisce sull'organismo nel suo complesso; o almeno è controllata da un meccanismo di repressione⁶⁶². Un'eccezione a questa variabilità intracellulare è data dal cancro, che però rappresenta per l'appunto un fenomeno patologico, ossia una distruzione di quel controllo della selezione ai livelli inferiori che è normalmente operata dall'organismo.

La terza definizione di individuo che Goodnight propone è quella che lo indica come il più basso livello a cui si può avere una risposta alla selezione naturale⁶⁶³. In quest'ultimo caso si considera importante non solo la selezione naturale ma anche la sua potenziale capacità a produrre un cambiamento evolutivo. Ad esempio, i meccanismi di controllo della selezione a livello inferiore messi in atto dall'organismo consentono l'evoluzione di quest'ultimo, impedendo allo stesso tempo la risposta evolutiva dei livelli sottostanti. Anche qui, il cancro rappresenta

⁶⁶¹ C.J. Goodnight (2013), p. 48: "I argue that natural selection (definition two) or evolution by natural selection (definition three) defines the individual. It is important to recognize that selection acts on traits, and depending on the trait that is the focus of study, the appropriate level of individuality may change. Thus, in a study of cancer the cell may be the appropriate level for the individual, since there is significant selection at the level of the cell. On the other hand, in a study of foraging behavior, the organism may be the appropriate level for the individual, because selection on foraging is primarily acting at the organismal level. And finally, in a study of metapopulation dynamics, it may be the subpopulation that is the individual, because it is at this level that there is significant selection on the population dynamics of the different patches."

⁶⁶² P. Godfrey-Smith (2009), p. 69.

⁶⁶³ C.J. Goodnight (2013), p. 51: "[...] and the third is the lowest level that is capable of having an evolutionary response to selection."

un'eccezione: la selezione che avviene fra le cellule a discapito dell'organismo ci permette di classificarlo come fenomeno patologico.

Secondo la definizione dell'individuo biologico come unità funzionale gerarchicamente organizzata, il virus dell'influenza non svolge una funzione utile al mantenimento dell'organismo, e non può quindi essere considerato una parte di quest'ultimo. Si tratta, cioè, di due individui distinti. Viceversa, qualunque altro micro-organismo che faccia parte dell'organismo sano, quali possono essere i micro-organismi che compongono il microbiota umano, possono essere considerati parte di uno stesso individuo, in quanto contribuiscono al suo mantenimento in quanto sistema organizzato. Si giunge così alla stessa conclusione di Goodnight⁶⁶⁴.

Si può pertanto notare che l'analisi contestuale proposta da Goodnight permette una riconciliazione col senso comune. Accettare la definizione dell'individuo sia come livello di selezione sia come livello che evolve per selezione naturale giustifica anche la veridicità di un assunto di senso comune, ossia quello che la coesione di un organismo non sia uguale a quella presente tra i membri di una colonia di insetti sociali. Intuitivamente si tende in effetti a pensare che, sebbene la colonia di insetti assomigli ad un organismo per la sua organizzazione, al punto da poter essere definita un "superorganismo"⁶⁶⁵, esso si distingue dall'organismo: questo viene confermato dall'analisi funzionale. Nel caso si considerino determinate funzioni, quali la riproduzione, in effetti, bisogna considerare la colonia un unico individuo⁶⁶⁶.

L'analisi contestuale spiega anche per quale motivo la maggior parte dei fenomeni di carcinogenesi è in realtà tenuta sotto controllo dall'organismo, poiché esso condurrebbe in ultima analisi alla morte dell'organismo⁶⁶⁷. Quello che questo esempio ci dice sulla nozione di individuo biologico è non solo che la selezione si verifica a vari livelli, ma anche che vi sono delle differenze tra un livello e l'altro. Analogamente, una definizione funzionale, che non può che essere contestuale, ci

⁶⁶⁴ C.J. Goodnight (2013). Cfr. *supra* Introduzione.

⁶⁶⁵ Cfr. *supra* p. 181 e segg.

⁶⁶⁶ D.S. Wilson (1997), p. 2020: "The activities of an organism can affect its abundance relative to other con-specifics and species in the local community, but they can also affect the abundance of all organisms in the local community as a unit. By definition, the shared effect has no impact on the local species composition or genetic composition within species. However, when many local communities exist that vary in their species and genetic composition, those that function well as a unit contribute differentially to the next generation of local communities".

⁶⁶⁷ Cfr. *supra* p. 164.

permette di fare un'analisi dei livelli di individualità, nella consapevolezza che essi non sono tutti uguali.

Riprendiamo, per esempio, il caso dei tumori trasmissibili⁶⁶⁸. L'analisi filogenetica del tumore facciale del diavolo mostra che le cellule che danno origine al tumore erano in origine le stesse che costituiscono il mammifero che ne è affetto; queste cellule si sono poi diversificate al punto da diventare una specie parassita del mammifero in questione. Per questo in tale esempio possiamo considerare che vi sia selezione a livello delle cellule e assegnare ad esse la fitness, poiché in questo caso la massa tumorale può oltrepassare i confini dell'organismo. Proprio il fatto che si tratta di un tumore trasmissibile conferma che si tratta di un parassita, e quindi di un altro individuo⁶⁶⁹. Si rivela qui l'utilità dell'analisi contestuale, in quanto essa mostra come la selezione naturale abbia agito nel corso della storia di un determinato organismo per dare luogo ad un nuovo individuo. Il fatto cioè che la selezione agisca sulla massa tumorale in modo indipendente da come agisce sull'organismo mostra che esso può in effetti essere considerato un individuo diverso. L'analisi contestuale conferma anche la concezione intuitiva che si ha della responsabilità di non essere andati a lavoro delle due persone nell'esempio iniziale: il virus non fa parte dell'organismo ma è un individuo distinto, e il modo in cui la selezione agisce su di esso è indipendente dall'organismo stesso.

Questo implica anche rimettere in questione la dicotomia tra MLS1 e MLS2: il livello dell'individuo e quello del gruppo non sono contrapposti, quella fra i due è una scelta convenzionale. Lo sviluppo di un livello superiore, in effetti, non implica la fine del livello inferiore: ad esempio, nell'organismo vi è una certa variabilità tra le cellule, così come nelle colonie di insetti sociali si constata una certa variabilità tra gli insetti che ne fanno parte. Questo è un punto cruciale che talvolta sembra essere dimenticato in alcune analisi della selezione multi-livello. La concezione di

⁶⁶⁸ C. Lean, A. Plutynki (2016): *supra* p. 155.

⁶⁶⁹ C. Lean, A. Plutynki (2016), p. 42: "The idea of cancer being more or less "decoupled" in its fitness from its host is a useful theoretical starting point, as it captures the two extremes of cancer's relationship to the body. Cancer cells are relatively autonomous as compared to other cells in the body, but autonomy is a matter of degree. In some rare cases, e.g., infectious canine cancers, cancer can become as autonomous from the host body as any virus is from its host. In the case of Tasmanian devils, and some Canines, there are truly transmissible cancers: Canine Transmissible Venereal Tumor CTVT and Devil Facial Tumor Disease (DFTD).".

Goodnight⁶⁷⁰ risulta interessante, tra le altre cose, anche per ridimensionare una visione un po' dualista della teoria della selezione multi-livello.

L'analisi contestuale fornita da Goodnight col suo esempio un po' paradossale⁶⁷¹, ha dunque il merito di giungere ad un modello di individualità che non vada contro le nostre intuizioni di senso comune: possiamo così respingere l'idea che la metafisica della scienza debba necessariamente essere revisionista⁶⁷². Più entità fanno parte di un sistema quando si può stabilire che esse contribuiscono al mantenimento del sistema. Questo è proprio ciò che avviene, ad esempio, durante le transizioni evolutive⁶⁷³.

Filosofia e pratica della scienza

La definizione di individuo come unità funzionale⁶⁷⁴ organizzata permette, oltre al riavvicinamento col senso comune, anche un'utilità per la pratica della scienza.

Se un'entità contribuisce allo svolgimento di una funzione, essa viene considerata una parte del sistema che svolge codesta funzione. Per questo, gli insetti di una colonia che concorrono alla sopravvivenza dell'intera colonia – attraverso compiti complessi quali la realizzazione del nido o la raccolta di cibo – possono essere considerati come parte di un unico individuo, che è in questo caso proprio la colonia. Si tratta di qualcosa di simile al destino evolutivo condiviso, che definisce l'individuo secondo Goodnight: se consideriamo i mitocondri e non i virus dell'influenza come parte di un organismo pluricellulare in quanto individuo, è perché condividono lo stesso destino evolutivo. Analogamente, possiamo quindi dire che un mitocondrio contribuisce allo svolgimento della funzione propria dell'organismo pluricellulare, che è quella di mantenersi in vita e riprodursi, svolgendo determinate attività.

⁶⁷⁰ Cfr. *supra* Introduzione.

⁶⁷¹ C.J. Goodnight (2013). Cfr. *supra* Introduzione.

⁶⁷² Cfr. *supra* p. 6.

⁶⁷³ Cfr. *supra* p. 79 e segg.

⁶⁷⁴ Cfr. *supra* p. 208 e segg.

Un limite della teoria di Goodnight è quello di restare ancorata alla teoria dell'evoluzione per selezione naturale, in quanto considerata l'unica base oggettiva per un'individuazione delle entità biologiche.

La definizione di individuo biologico che fa appello alla sua funzione, invece, è una definizione più estesa di quella che fa appello al comune destino evolutivo. Potremmo in effetti pensare che il virus evolva insieme al suo ospite; potrebbero, ad esempio, mutare insieme, così da sviluppare l'uno maggiore resistenza al virus e l'altro maggiore resistenza ai farmaci. Pertanto, il fatto che possano coevolvere non sembra un argomento sufficiente a dimostrare che fanno parte dello stesso individuo evolutivo. Lo stesso ragionamento sembra potersi applicare al cancro: nei primi stadi possiamo parlare di una coevoluzione tra la massa tumorale e il suo ospite, fino a quando però la crescita della massa tumorale non mette a repentaglio la sopravvivenza dell'organismo. Possiamo quindi dire che quello di condividere il destino evolutivo è un caso particolare; la regola generale è che un'entità fa parte di un individuo quando contribuisce a mantenere l'organizzazione del sistema.

Questa definizione permette così di dare conto della gerarchia di individui biologici e di spiegare alcuni fenomeni, tra cui quello qui analizzato dell'interpretazione del cancro. Possiamo qui concludere che la gerarchia di individui biologici è un fatto che la filosofia deve includere nelle definizioni di individuo biologico, al fine di avere una qualche utilità per la pratica della scienza. Assumere che vi possano essere individui a vari livelli, talvolta incorporati l'uno nell'altro, non deve quindi essere problematico per una definizione filosofica di individuo biologico. Allo stesso tempo, l'esistenza di sistemi organizzati che svolgono funzioni complesse permette di andare al di là del pluralismo *naïf*, promuovendo l'idea che esista in ciascun caso un'entità che può essere definita "individuo" contro le altre che verranno definite delle parti di tale individuo.

Possiamo quindi, in una certa misura, riprendere la definizione di Leibniz che sosteneva che ogni individuo ne contiene altri, come uno stagno contiene molti pesci. Tuttavia, non possiamo più pensare, come Leibniz, che vi sia un'unica catena dei viventi che va dal meno complesso al più complesso⁶⁷⁵: abbiamo visto, in effetti, che l'evoluzione non produce necessariamente un aumento di complessità.

⁶⁷⁵ Cfr. *supra* Introduzione.

La definizione contestuale di individualità, tuttavia, risolve il problema leibniziano di distinguere le parti di un individuo dall'individuo vero e proprio: il livello di individualità è dunque il livello a cui si può ritrovare la funzione. Inoltre, questa definizione permette di uscire dalla dicotomia tra riduzionismo e antiriduzionismo, offrendosi come una valida opzione per un pluralismo critico⁶⁷⁶.

Infine, possiamo dire che definire l'individuo biologico come entità funzionale organizzata è una definizione che ci viene dalla pratica della scienza e a quest'ultima vuole essere utile. Una definizione nei termini della funzione permette, ad esempio, di fornire uno schema comprensivo del fenomeno cancerogeno. Adducendo la perdita di funzionalità⁶⁷⁷ come differenza tra la cellula cancerogena e quella non cancerogena, possiamo in effetti spiegarne il comportamento, nonché la dimensione patologica. In tal modo, la metafisica della scienza non sarebbe riduzionista, ma neanche meramente descrittiva⁶⁷⁸, proprio in quanto vuole avere un'applicazione nel campo della pratica della scienza.

Possiamo concludere, dunque, notando che questa definizione di individuo biologico come unità funzionale organizzata ha il duplice vantaggio di costituire un riavvicinamento col senso comune e di essere utile alla pratica della scienza. In tal modo, si giunge anche ad una definizione ontologica di individuo biologico: se è la scienza a dirci cosa compone il nostro mondo, un'analisi che emerge dalla pratica della scienza non avrà solo un valore descrittivo ma anche un valore ontologico. Si tratta, cioè, di concepire una metafisica che parta dalla pratica della scienza, e ad essa ritorni.

⁶⁷⁶ S.D. Mitchell (2009), p. 109: "The ontology of complex systems suggests a different form of pluralism. The multilevel structure of complex systems encourages focused analysis of causal structures at each level. [...] Competition among mutually exclusive theories describes one aspect of the scientific landscape, but it does not tell the whole story."

⁶⁷⁷ D. Hanahan, D., Weinberg, R.A. (2000, 2011).

⁶⁷⁸ Cfr. *supra* p. 6.

Résumé

Introduction

Au cours de cette thèse on développera l'hypothèse que l'individu biologique est une unité fonctionnelle hiérarchiquement organisée : cette définition correspond à l'ontologie des systèmes biologiques et elle influence la pratique de la biologie. Le but de cette thèse est de démontrer que l'organisation des entités en niveaux n'est pas une question purement méthodologique : le fait d'avoir des individus à plusieurs niveaux fait partie de l'ontologie des systèmes biologiques.

Le point de départ de la thèse c'est le constat qu'il y a des individus biologiques à plusieurs niveaux : c'est-à-dire des entités spatio-temporellement limitées et uniques. Même s'il y a plusieurs types de niveaux d'entités biologiques (évolutionnaires, physiologiques, moléculaires, etc...) c'est certainement les niveaux de sélection qui occupent une grosse partie du débat. Savoir à quel niveau agit la sélection et si elle est la force la plus importante de l'histoire est une question majeure.

Le point de départ sera donc l'analyse de la sélection multi-niveau, qui sera ensuite mise à l'épreuve dans un cas pratique, c'est-à-dire l'explication de l'origine du cancer.

L'individu biologique

La définition d'individu biologique semble occuper une grande partie de la philosophie de la biologie⁶⁷⁹. L'individu biologique est en effet considéré comme l'exemple d'individu par excellence⁶⁸⁰. Les exemples d'individus biologiques tirés de la biologie sont un vrai défi pour la définition d'individu biologique. Tous les critères qu'on peut attribuer à l'individu, comme l'unicité et la persistance à travers le temps sont difficiles à retrouver lorsqu'on parle de l'individu biologique.

⁶⁷⁹ Par exemple, L. Buss (1987), D. Hull (1992), S. Okasha (2006), T. Pradeu (2008, 2009), P. Godfrey-Smith (2009), E. Clarke (2010)

⁶⁸⁰ T. Pradeu (2008).

L'individu en général est un objet qui a unité, identité, persistance et unicité⁶⁸¹. L'identité c'est ce qui permet à l'individu de rester identique à soi-même : il y a donc une identité synchronique – c'est-à-dire ce qui fait l'individu dans un instant de temps et dans un espace précis – mais aussi une identité diachronique – qui maintient l'individu identique à soi-même dans le temps. De plus, l'individu est distinct d'une classe ou un groupe d'individus : il peut faire partie d'une classe, en tant qu'ayant certaines caractéristiques.

Il faut ensuite voir dans quelle mesure on peut définir l'individu biologique comme faisant partie de cette catégorie métaphysique. La question est donc : peut-on définir l'individu biologique ? On partira ici d'une définition minimale de l'individu, qui peut être appliquée à plusieurs types d'entités : un modèle d'individualité faible⁶⁸². Il s'agit d'une définition purement formelle qui est basée sur les relations entre les entités d'un système complexe. Un système devient complexe quand les interactions entre ses éléments deviennent plus stables⁶⁸³. Il s'agit d'une définition très générale d'individu comme un ensemble d'entités ayant des relations étroites entre elles. Ensuite, la nature de ces relations est établie par les lois naturelles : selon donc la loi qu'on va appliquer, on aura un type d'individu différent. Un type d'individualité sera, par exemple, l'individualité évolutionnaire, en appliquant la théorie de l'évolution par sélection naturelle au modèle d'individualité faible.

Partir d'une définition formelle d'individu permet d'accepter plusieurs entités comme individus biologiques, c'est-à-dire d'accepter un pluralisme sur les individus biologiques tout en ayant une vraie définition sur laquelle s'appuyer. En même temps, cela permet de définir l'individu dans des cas problématiques : par exemple la « galère portugaise »⁶⁸⁴. La Galère portugaise (*Physalia physalis*) est une espèce de siphonophore marin : il s'agit d'une colonie comportant quatre types de polypes.

⁶⁸¹ E.J. Lowe (2003), p. 79: "Roughly, an individual substance is conceived to be an individual object which is capable of independent existence—one which could exist even in the absence of any other such object (in the sense of 'could' in which this expresses metaphysical possibility)". D. Hull (1992), p. 181: "One of the most obvious instances of individuals are spatiotemporally localized material bodies that either remain unchanged through times or else undergo relatively continuous change".

⁶⁸² P. Huneman (2014), p. 363: "[...] I elaborate a concept of "weak individuality" defined by probabilistic connections between sub-entities, read off our knowledge of their interactions. This formal scheme of connections allows one to infer what are the individuals in the domain addressed by the theory of the interactions."

⁶⁸³ H.A. Simon (1962), p. 473: "We have shown thus far that complex will evolve from simple systems much more if there are stable intermediate forms than are not."

⁶⁸⁴ T. Pradeu (2008).

Elle ressemble à une méduse mais elle ne l'est pas. Quel est donc l'individu dans ce cas contre-intuitif ? On peut prendre la définition formelle d'individualité faible pour dire que tous les polypes font partie de l'individu, puisqu'il y a une relation entre eux : ils sont tous spécialisés dans des différentes tâches, et tous ensemble permettent à *Physalia* de se nourrir, se déplacer, se reproduire. Ensuite, si on veut définir plus ces relations, on peut appliquer la théorie de l'évolution par sélection naturelle : puisque les polypes contribuent tous à la survie de *Physalia*, on peut dire qu'ils constituent tous le même individu.

Un exemple historique : Leibniz

Pour faire un exemple de comment biologie et métaphysique peuvent être unifiées, on peut penser à Leibniz. Pour Leibniz l'individu est la substance, c'est-à-dire la monade. Le monde est donc constitué par les monades, unités fondamentales de tout ce qui existe⁶⁸⁵. Le problème de Leibniz n'est pas tellement, donc, celui de définir l'individu : l'individu est la monade. Plutôt, la difficulté se trouve dans l'effort d'expliquer comment des entités complexes peuvent avoir leur origine d'un ensemble de monades, qui sont simples. Leibniz est tout particulièrement fasciné par le fait qu'il peut y avoir des entités emboîtées les unes dans les autres⁶⁸⁶. "Chaque portion de la matière peut être conçue comme un jardin plein de plantes, et comme un étang plein de poissons. Mais chaque rameau de la plante, chaque membre de l'animal, chaque goutte de ses humeurs est encore un tel jardin, ou un tel étang."⁶⁸⁷.

Cette observation est possible grâce au progrès de la microbiologie : tout particulièrement, au XVII^e siècle l'invention du microscope permet l'observation des microorganismes. À la lumière des nouvelles découvertes, Leibniz pense à une métaphysique qui permet de rendre compte de la structure hiérarchique de la nature, sans pour autant nier l'unicité métaphysique des monades. Ainsi, il s'oppose à une

⁶⁸⁵ Leibniz, *Monadologie* : "Au point de vue externe la monade est simple, inétendue, sans figure, indivisible, incapable de commencer ou de finir naturellement, incapable d'être modifiée dans son intérieur par quelque autre créature (§§ 1-7).

Au point de vue interne, la monade est douée de perception ou représentation d'une multiplicité dans l'unité, et d'appétition ou tendance à passer de perceptions moins distinctes à des perceptions plus distinctes. Elle est ainsi comme un automate incorporel (§§ 8-17). "

⁶⁸⁶ Leibniz: *Discours de métaphysique* (1686), *Correspondance avec Arnauld* (1686-1690), *Système nouveau de la nature et de la communication des substances* (1695), *Monadologie* (1714).

⁶⁸⁷ Leibniz, *Monadologie*.

vision mécaniciste de la nature et il distingue les « machines artificielles » de « machines naturelles » : “64. Ainsi chaque corps organique d’un vivant est une espèce de machine divine, ou d’un automate naturel, qui surpasse infiniment tous les automates artificiels.”⁶⁸⁸. Les deux sont effets des systèmes composés de parties, mais dans les organismes les parties fonctionnent d’une manière telle qu’elles donnent naissance à quelque chose de nouveau. Une machine naturelle est caractérisée par le fait d’être vivante jusqu’à ses dernières parties. “[Le] corps est organique quand il forme une manière d’automate ou de machine de la nature, qui est machine non seulement dans le tout, mais encore dans les plus petites parties qui se peuvent faire remarquer.”⁶⁸⁹. On peut donc remarquer à quel point est moderne Leibniz, dans sa considération des systèmes biologiques comme non-réductibles à leurs parties.

Ensuite, il doit expliquer ce qui donne l’unité à un tel ensemble de parties, qui est la machine naturelle : en effet, il ne peut pas y avoir une substance sans unité⁶⁹⁰. Le problème de Leibniz est donc celui d’expliquer comment c’est possible l’unité dans la complexité⁶⁹¹ : c’est-à-dire comment une monade, composée de plusieurs parties, peut avoir sa propre unité, qui la rend quelque chose de plus d’un agrégat des parties. Cette unité est donnée, nous dit Leibniz, par la monade dominante, une sorte de sens interne à la Kant : celle-ci a la perception de toutes les monades inférieures et leur donne un ordre. Ainsi, elle donne unité substantielle à l’ensemble des monades. C’est le cas, par exemple, de l’âme dans le corps⁶⁹².

Ce qui est intéressant en Leibniz c’est qu’il élabore une métaphysique pour rendre compte d’un problème biologique, c’est-à-dire le fait que les systèmes biologiques sont composés de parties mais impossibles à réduire à celles-là. Dans

⁶⁸⁸ Leibniz, *Monadologie*.

⁶⁸⁹ Leibniz, *Principes de la nature e de la grâce*, §3 GF 224.

⁶⁹⁰ “La substance demande une véritable unité [...] Tout être par agrégation suppose des êtres doués d’une véritable unité, parce qu’il ne tient sa réalité que de celle de ceux dont il est composé, de sorte qu’il n’en aura point du tout, si chaque être dont il est composé est encore un être par agrégation [...] S’il y a des agrégés de substances, il faut bien qu’il y ait aussi des véritables substances dont tous les agrégés soient faits.” (Lettres de Leibniz à Arnauld d’après un manuscrit inédit, ed. Geneviève Lewis (Paris, Presses Universitaires de France: 1952), 68–69).

⁶⁹¹ H. Ishiguro (1998).

⁶⁹² Leibniz, *Systèmes Nouveau*, p. 71 : “[...] de plus, par le moyen de l’âme ou forme, il y a une véritable unité qui répond à ce que l’on appelle moi en nous ; ce qui ne saurait avoir lieu ni dans les machines de l’art, ni dans la simple masse de matière, quelque organisée qu’elle puisse être ; qu’on ne peut considérer que comme une armée, ou un troupeau, ou un étang plein de poissons, ou comme une montre composée de ressorts et de roues »

cette thèse on va essayer de faire la même chose : bâtir la définition métaphysique d'individu comme entité organisée en partant des problèmes de la pratique de la science.

Individu biologique et unités de sélection

Si on accepte, avec Quine⁶⁹³, l'idée que c'est aux théories scientifiques de nous dire de quoi le monde est fait, on peut dire que, pour ce qui concerne les individus biologiques, c'est la théorie de l'évolution par sélection naturelle qui nous dit quels sont les individus biologiques. L'évolution est un processus en deux étapes : une étape de variation et une de sélection. La variation se vérifie d'une manière aléatoire, et la sélection intervient suite aux différences reproductives que celle-là entraîne. Si on arrive à définir sur quelles entités elle agit, on trouvera la définition d'individu biologique.

Pour comprendre le lien entre l'individu biologique et la biologie évolutionnaire, il est nécessaire de prendre en compte le débat sur les unités de sélection. Le terme « unité de sélection » a été créé par Lewontin⁶⁹⁴ : cela indique toute entité qui est sélectionnée suite à une variation phénotypique avantageuse, qu'elle transmet à sa descendance⁶⁹⁵. Comme l'auteur même dit, cette définition s'applique à une grande quantité d'entités⁶⁹⁶ : d'où le débat sur les unités de

⁶⁹³ W. V. O. Quine (1964), p.13: "The issue is clearer now than of old, because we now have a more explicit standard whereby to decide what ontology a given theory or form of discourse is committed to: a theory is committed to those and only those entities to which the bound variables of the theory must be capable of referring in order that the affirmations made in the theory be true."

⁶⁹⁴ R. Lewontin (1970).

⁶⁹⁵ R. Lewontin (1970), p. 1: "As seen by present-day evolutionists, Darwin's scheme embodies three principles:

1. Different individuals in a population have different morphologies, physiologies, and behaviors (phenotypic variation).
2. Different phenotypes have different rates of survival and reproduction in different environments (differential fitness).
3. There is a correlation between parents and offspring in the contribution of each to future generations (fitness is heritable).

These three principles embody the principle of evolution by natural selection. While they hold, a population will undergo evolutionary change".

⁶⁹⁶ R. Lewontin (1970), p. 1: "As seen by present-day evolutionists, Darwin's scheme embodies three principles:

1. Different individuals in a population have different morphologies, physiologies, and behaviors (phenotypic variation).
2. Different phenotypes have different rates of survival and reproduction in different environments (differential fitness).

sélection. En effet, dans toute sorte de population on peut décrire des variations phénotypiques, suite auxquelles il y a des différences reproductives et, comme conséquence, une évolution de la population vers des formes phénotypiques mieux adaptées. D'ici s'origine donc le débat sur les unités de sélection : qu'est-ce qui compte comme unité de sélection ? Ceci est important pour la définition d'individu biologique car l'unité de sélection est l'individu biologique⁶⁹⁷.

Dans les derniers temps, le débat s'est développé surtout autour des différents niveaux de sélection, pour vérifier si on peut parler de sélection à plusieurs niveaux ou s'il y a un niveau plus fondamental. C'est à partir de l'analyse des niveaux de sélection qu'on va aborder la question de la structure hiérarchique de la nature et des individus biologiques en particulier.

Sélection multi-niveaux et transition évolutionnaires

Le terme « sélection multi-niveau » se réfère à l'hypothèse selon laquelle la sélection peut agir sur plus d'un niveau de la hiérarchie des entités biologiques⁶⁹⁸. Il peut y avoir deux types de sélection multi-niveaux. Dans le premier, la fitness de groupe est directement influencée par celle de ses parties : dans ce cas la fitness du group est donnée par la moyenne des fitness individuelles (MLS1). Les parties restent donc les vraies unités de sélection. Dans le deuxième cas, la fitness de parties influence seulement indirectement le fitness du groupe : dans ce cas, il y l'émergence d'une fitness de groupe (MLS2). Le groupe devient ainsi une nouvelle unité de sélection⁶⁹⁹.

L'hypothèse de la sélection multi-niveaux veut dépasser le sélectionnisme génique⁷⁰⁰ mais aussi la théorie de la sélection de groupe. Déjà Gould avait accusé le

3. There is a correlation between parents and offspring in the contribution of each to future generations (fitness is heritable).

These three principles embody the principle of evolution by natural selection. While they hold, a population will undergo evolutionary change”.

⁶⁹⁷ Hull, D. (1980), p. 315: “Even though biologists disagree about which entity possess the necessary characteristics to be selected, even though they disagree whether these entities must be structural of functional wholes, they agree that they must be individuals.”.

⁶⁹⁸ S. Okasha (2006), E. Sober (2008).

⁶⁹⁹ S. Okasha (2006), p. 218 e segg.

⁷⁰⁰ Pour faire un exemple de sélectionnisme génique, on peut penser à Dawkins : R. Dawkins (1976), p. 46: “Survival machines began as passive receptacles for the genes, providing little more than walls to protect them from the chemical warfare of their rivals and the ravages of accidental molecular bombardment.”

darwinisme de ne pas tenir en compte de la structure hiérarchique des systèmes biologiques⁷⁰¹ : pour cela, il propose d'élargir le darwinisme. Savoir que la sélection agit à plusieurs niveaux veut dire étendre la notion de sélection naturelle à plusieurs niveaux : il s'agirait d'un « darwinisme étendu », où la sélection naturelle agit d'une manière différente sur chaque niveau. C'est la naissance de la *Théorie Hiérarchique*, qui met les bases pour un pluralisme sur les entités biologiques⁷⁰².

La question de l'organisation hiérarchique de la nature a été posée il y a très longtemps, déjà avec Lamarck. Plus récemment, le sujet est exploré par le débat sur les transitions évolutives. L'expression « *transitions évolutives* » est utilisée dans le livre de 1995 de John Maynard Smith et Eörs Szathmáry : pour eux, l'augmentation de la complexité avec la conséquente organisation hiérarchique de la nature est due au fait que, suite à la sélection naturelle, les entités ont tendance à s'associer pour former des entités plus complexes et avec une spécialisation fonctionnelle majeure⁷⁰³. La hiérarchie biologique est donc le résultat même de l'évolution. Les transitions évolutives sont expliquées de la façon suivante : des entités qui vivent initialement libres à l'état de nature s'unissent pour former un groupe. Ce groupe devient ensuite intégré au point de devenir un nouvel individu, caractérisé par la capacité à survivre et à se reproduire de façon unitaire et indépendante. Ceci peut arriver à tout niveau du monde naturel : par exemple, des gènes – qui se répliquent d'abord de façon autonome – s'unissent ensuite pour former des cellules eucaryotes, dont ils deviennent les chloroplastes ou les mitochondries. Ou encore, des cellules s'unissent à former des organismes complexes, qui forment à leur tour des groupes sociaux. Ce mécanisme est très important, au point que même la naissance de la multicellularité serait due à une transition évolutive⁷⁰⁴. Il y a des critères pour établir si on est en présence d'une transition évolutive et donc d'un nouvel individu biologique : d'abord, le développement d'une reproduction unitaire, dans laquelle les entités ne se reproduisent plus indépendamment, mais seulement comme parties du nouvel individu. Les transitions évolutives

⁷⁰¹ S.J.Gould, R. Lewontin (1982); S.J. Gould (1982); S.J. Gould, E. Lloyd (1999); S.J. Goul (2002); S.J. Gould, E.S. Vrba (1982).

⁷⁰² S. Caianiello (2016); S. J. Gould, N., Eldredge (1977).

⁷⁰³ Maynard-Smith, Szathmáry (1995), p. 227: “[...] entities that were capable of independent replication before the transition can replicate only as a part of a larger whole after it.”. Huneman, in Bouchard, Huneman (2013), p. 144: “A transition is, in general, the process by which a set of independent basic individuals becomes an individual that is composed of some of the former and is also somehow autonomous, especially with respect to reproduction.”.

⁷⁰⁴ Michod (1999), Dupré, J., O'Malley, M. (2009), Queller, D.C, Strassmann, J. E. (2009).

expliqueraient donc la naissance de la reproduction sexuée, dans laquelle la reproduction d'une cellule est subordonnée à celle de l'organisme entier.

Dans ce processus, ceux qui étaient d'abord des individus deviennent les parties d'un nouvel individu de niveau supérieur⁷⁰⁵. C'est pourquoi l'analyse des transitions évolutives a une grosse influence dans le débat sur l'individu biologique : puisque la transition évolutive est un processus qui donne naissance à des nouveaux individus biologiques, il est nécessaire d'établir ce qui compte comme individu. En effet, il faut expliquer ce qui fait qu'un groupe d'individus devient un individu lui-même : un individu dont la fitness n'est pas simplement donnée par l'addition des fitness individuelles des entités composantes (ce qui correspond à la fitness d'un groupe d'individus). En plus, tous les caractères d'individualité (l'héritabilité des variations de fitness, l'indivisibilité, la spécialisation fonctionnelle et l'intégration) passent à niveau supérieur : et ce niveau devient la nouvelle unité de sélection. Cela semble montrer que l'individu biologique ne se situe pas à un niveau précis de l'échelle biologique.

Une transition évolutive est donc un processus dans lequel différents individus deviennent un groupe, qui ensuite devient un nouvel individu, c'est-à-dire une nouvelle unité de fitness⁷⁰⁶. Ceci expliquerait même les phénomènes de l'altruisme, si on suit l'interprétation d'Okasha : pour celui-ci, l'augmentation de la pression de la sélection naturelle permet le passage de MLS1, où la sélection agit sur les membres d'un groupe, à MLS2, où la sélection agit sur le groupe dans son ensemble⁷⁰⁷.

Le concept de transitions évolutives est intéressant, car il supporte l'idée de sens commun d'une organisation hiérarchique de la nature, en essayant d'en expliquer l'origine à la lumière de la sélection naturelle.

Les individus darwiniens

A partir de toutes ces notions, on peut essayer de donner une définition évolutive de l'individu biologique. Un exemple d'individualité évolutive

⁷⁰⁵ F. Bouchard, P. Huneman (eds.) (2013).

⁷⁰⁶ Huneman in Huneman, Bouchard (2013), p. 143.

⁷⁰⁷ S. Okasha (2006), p. 218 e segg.

très étudié c'est les individus darwiniens de Peter Godfrey-Smith⁷⁰⁸. Godfrey-Smith a établi des critères pour décider si une entité est un individu darwinien, et à quel degré. Notamment, les trois caractéristiques indiquées par Lewontin⁷⁰⁹ – variation, différence de fitness, succès reproductif – distinguent les individus darwiniens. Tout d'abord il faut donc définir la reproduction : entre les entités biologiques il peut y avoir une reproduction simple, comme dans le cas des bactéries, une reproduction « en échafaudage », c'est-à-dire une entité qui se reproduit uniquement dans une autre entité (comme c'est le cas de la cellule à l'intérieure d'un organisme pluricellulaire) et une reproduction collective. Une fois établie de quel reproducteur s'agit, il faut l'analyser pour établir s'il a les critères qui permettent de le définir un individu darwinien. Le premier de ces critères c'est le *bottleneck*, c'est-à-dire le passage à travers une étape monocellulaire : la naissance d'un organisme pluricellulaire à partir d'une cellule œuf respecte ce critère. Ensuite, le deuxième critère c'est la séparation entre germa et soma, c'est-à-dire entre les cellules qui sont destinées à la reproduction et celles qui ne le sont pas. Ceci permet la spécialisation fonctionnelle qui, comme dans la théorie des transitions évolutives, est le signe de la naissance d'un nouvel individu. Le troisième concept, plutôt vague, c'est l'intégration d'ensemble : ceci comprend la division du travail, l'interdépendance entre les parties et le maintien des limites avec l'extérieur.

Ces trois critères permettent d'établir s'il y a reproduction ou pas. Ce sont donc les trois critères qui définissent l'individu darwinien. En partant de ces trois critères on peut établir aussi le degré d'individualité selon si les critères sont satisfaits sur une échelle de 0 à 1⁷¹⁰. L'organisme pluricellulaire, par exemple, satisfait les trois critères : il est donc l'individu darwinien paradigmatique. Par contre *Physalia Physalis*, ne présentant pas une vraie intégration d'ensemble, peut être considérée un individu darwinien à un degré inférieur.

L'importance de cette analyse de Peter Godfrey-Smith est due au fait qu'il indique un modèle grâce auquel plusieurs entités peuvent être des individus, même si à un degré différent. Il donne ainsi un modèle pour l'unité et la pluralité des individus biologiques. L'individualité est donc une notion qui a des degrés.

⁷⁰⁸ P. Godfrey-Smith (2008, 2009, 2011, 2011, 2013).

⁷⁰⁹ R. Lewontin (1970).

⁷¹⁰ P. Godfrey-Smith (2008, 2009, 2011, 2011, 2013).

A partir de la définition d'individu darwinien on peut essayer de rendre compte de l'existence de la hiérarchie biologique. On essayera, ensuite, de montrer que le fait d'être organisé par niveaux est propre non seulement des individus darwiniens mais des systèmes biologiques plus en général. En particulier, à travers l'exemple du cancer, on va essayer de rendre compte de l'existence de la hiérarchie biologique ainsi que de résoudre le problème épistémologique des niveaux de sélection, du lien entre hiérarchie et évolution e du pluralisme sur les entités biologiques.

La biologie du cancer

Le terme "cancer" vient du grec et veut dire crabe : il a été inventé pour désigner une masse semblable à un crabe. Cette masse est définie aussi formation néoplasique⁷¹¹ ou tumeur maligne⁷¹². Le cancer présente deux caractéristiques : une prolifération anormale et une capacité d'envahir des autres tissus. Pour cela, elle peut devenir une maladie difficile à soigner. De plus, les causes du cancer demeurent pour la plupart inconnues. Le développement du cancer implique en effet plusieurs mécanismes génétiques, épigénétiques et des tissus dont il est difficile d'établir l'ordre et l'importance⁷¹³. Dans tous les cas, on peut dire que le cancer est une dérégulation de plusieurs mécanismes cellulaires et tissulaire qui entraîne un problème au niveau de l'organisme pluricellulaire, jusqu'à la limite à sa mort.

Il s'agit d'une pathologie connue depuis l'Antiquité : cependant, ses causes ont été explorées à partir du XX siècle surtout grâce aux études génétiques. Avec les progrès de la biologie moléculaire, on a pensé d'identifier les causes moléculaires du cancer, c'est-à-dire les mutations génétiques qui font devenir une cellule de normale à cancéreuse⁷¹⁴. A partir des années '30 on a donc étudié les cancérogènes, c'est-à-dire les facteurs susceptibles de provoquer l'apparition d'un cancer. Tout particulièrement, les études sur les proto-oncogènes et les oncogènes ont essayé de

⁷¹¹ C. Sonnenschein, A.M. Soto (2004), p.1098: "Literally, neoplasm means new growth."

⁷¹² M. Bertolaso (2012, 2016).

⁷¹³ E.J. Edelman et al. (2008): "Cancer is a heterogeneous disease often requiring a complexity of alterations to drive a normal cell to a malignancy and ultimately to a metastatic state."

⁷¹⁴ Vogelstein, B., Kinzler, K.W. (2004), p. 789: "The revolution in cancer research can be summed up in a single sentence: cancer is, in essence, a genetic disease. In the last decade, many important genes responsible for the genesis of various cancers have been discovered, their mutations precisely identified, and the pathways through which they act characterized." Bertolaso, M. (2012).

réduire la prolifération anormale caractérisant le cancer à une mutation génique⁷¹⁵. Lorsqu'il y a une mutation génétique qui est héritable, elle donne origine à une lignée de cellules modifiées. Les promoteurs tumoraux ont eux-aussi un rôle dans le développement du cancer, car ils peuvent augmenter la prolifération cellulaire, en présence d'autres facteurs : dans cette catégorie il y a certains virus, certaines substances chimiques ainsi que les inflammations chroniques.

La découverte des oncogènes et des promoteurs tumoraux a été très utile pour les recherches sur le cancer : cependant, plusieurs problèmes empêchent de trouver une liste de facteurs nécessaires et suffisants pour la naissance d'un cancer. Le fait que la fréquence des mutations est plutôt basse par rapport au nombre des malades de cancer, ainsi que les différences génétiques présentes entre les cellules d'une même tumeur ne sont que des exemples pour montrer à quel point il est difficile de retrouver la cause génétique du cancer.

Différentes interprétations de l'étiologie du cancer

Vu les difficultés d'expliquer comment un cancer s'origine et s'accroît, plusieurs interprétations ont été fournies. L'interprétation principale a longtemps été la *Somatic Mutation Theory* (SMT)⁷¹⁶ : selon cette théorie, toute la complexité du cancer peut être réduite à un phénomène cellulaire. Il s'agit d'un modèle réductionniste dans lequel le phénotype néoplasique est expliqué grâce à des mutations moléculaire au niveau cellulaire. Cette théorie vient de la théorie cellulaire, formulée à partir du XVII siècle : selon la théorie cellulaire, tous les êtres vivants sont constitués par des cellules et chaque cellule s'origine d'une autre cellule.

⁷¹⁵ R.A. Weiberg (2014), p. 91: "The presence of a highly conserved src gene in the genome of a normal organism implied that this cellular version of src, sometimes termed c-src (that is, cell src), played some role in the life of this organism (the chicken) and its cells. How could this role be reconciled with the presence of a transforming src gene carried in the genome of RSV? This viral transforming gene (v-src) was closely related to the c-src gene of the chicken, yet the two genes had drastically different effects and apparent functions. When ensconced in the cellular genome, the actions of c-src were apparently compatible with normal cellular behavior and normal organismic development. In contrast, the very similar v-src gene borne by the RSV genome acted as a potent".

⁷¹⁶ R.A. Weinberg (2007), p. 76: "These simple observations radically changed the course of twentieth-century cancer research, because they clearly demonstrated that cancer formation could be studied at the level of individual cells whose behavior could be tracked closely under the microscope. This insight suggested the further possibility that the entire complex biology of tumors could one day be understood by studying the transformed cells forming tumour masses. So, an increasing number of biologists began to view cancer as a disease of malfunctioning cells rather than abnormally developing tissues."

La SMT est basée sur deux présupposés : le premier c'est l'idée que l'état normale des cellules est la quiescence, et le deuxième c'est que l'origine du cancer est monoclonale, c'est-à-dire il s'origine d'une seule cellule⁷¹⁷.

Pilier de cette théorie c'est l'article « The Hallmarks of cancer » de 2000⁷¹⁸, qui a été publié une deuxième fois, modifié, en 2011⁷¹⁹. Dans cet article, les auteurs analysent les caractéristiques propres de la cellule cancéreuse. Cette dernière est caractérisée par une autosuffisance dans les signaux de croissance⁷²⁰ ; par une perte de la capacité d'inhibition de la croissance⁷²¹ ; par une capacité d'échapper au mécanisme d'apoptose⁷²² ; par une capacité presque infinie de se diviser⁷²³ ; par une capacité de développer des vaisseaux sanguins⁷²⁴.

Ce qui est intéressant à remarquer dans cette explication des caractéristiques du cancer c'est l'utilisation d'un vocabulaire fonctionnelle⁷²⁵ : ceci veut dire que le cancer s'explique comme une acquisition de fonctions. Tout particulièrement le texte de 2011 présente une description fonctionnelle, où la cellule n'est donc plus considérée comme une entité toute seule mais elle est intégrée dans un contexte plus large. L'importance du microenvironnement sur l'acquisition des fonctions qui caractérisent la cellule cancéreuse est à l'origine des interprétations plus systémiques.

⁷¹⁷ C. Sonnenschein, A.M. Soto (2000), p. 206: "This theory relies on two highly questionable basic assumptions. The first is that the main problem of cancer is a defective control of cell proliferation [...]. The second assumption of the somatic mutation theory is usually unmentioned, and hence, it has remained unchallenged until recently. The current dogma is that the default state of cells in metazoa is quiescence." C. Sonnenschein, A.M. Soto (2004), p. 1097: "Its main premise claims that cancer is derived from a single somatic cell that has accumulated multiple DNA mutations over time. This implies that cancers are monoclonal, i.e., they are all derived from a single faulty, mutated cell."

⁷¹⁸ D. Hanahan, R.A. Weinberg (2000).

⁷¹⁹ D. Hanahan, R.A. Weinberg (2011).

⁷²⁰ D. Hanahan, R.A. Weinberg (2011), p 647: "Cancer cells can acquire the capability to sustain proliferative signaling in a number of alternative ways".

⁷²¹ D. Hanahan, R.A. Weinberg (2000), p 58: "Many of the oncogenes in the cancer catalog act by mimicking normal growth signaling in one way or another".

⁷²² D. Hanahan, R.A. Weinberg (2000), p 61: "Observations accumulated over the past decade indicate that the apoptotic program is present in latent form. in virtually all cell types throughout the body. Once triggered by a variety of physiologic signals, this program unfolds in a precisely choreographed series of steps".

⁷²³ D. Hanahan, R.A. Weinberg (2000), p 61: "Three acquired capabilities—growth signal autonomy, insensitivity to antigrowth signals, and resistance to apoptosis—all lead to an uncoupling of a cell's growth factors is illustrated by disease progression in trans- program from signals in its environment."

⁷²⁴ D. Hanahan, R.A. Weinberg (2000), p 652: "during tumor progression, an "angiogenic switch" is almost always activated and remains on, causing normally quiescent vasculature to continually sprout new vessels that help sustain expanding neoplastic growths".

⁷²⁵ M. Bertolaso (2016), p. 130 e segg.

Notamment, la *Tissue Organization Field Theory* (TOFT)⁷²⁶ essaye de donner compte des questions que la SMT n'arrive pas à résoudre. Selon cette théorie, le cancer n'est plus une pathologie cellulaire mais un problème d'organisation tissulaire. L'hypothèse de départ est donc, au contraire de ce que dit la SMT, que l'état normale des cellules est la prolifération et que le cancer est un défaut de régulation entre le tissu et la cellule⁷²⁷. Le fait que, par exemple, une cellule cancéreuse injectée dans un tissu normal ne produit pas toujours un cancer⁷²⁸, c'est l'une des preuves que le cancer n'est pas exclusivement un problème cellulaire. Pour être définie cancéreuse, une cellule a besoin de tout un contexte plus large au sein d'un organisme pluricellulaire⁷²⁹.

L'analyse de la carcinogénèse ainsi que la définition de la cellule cancéreuse est important non seulement pour l'oncologie : cette analyse est aussi le point de départ pour une réflexion épistémologique sur les niveaux d'individualité. Le cancer montre en effet que les niveaux d'organisation en biologie sont caractérisés en termes compositionnelles et ne peuvent pas être compris sans l'interaction de l'un sur l'autre. Pour comprendre la spécificité de chaque niveau il faut comprendre dans quelle manière ce niveau interagit avec les autres. Il nous faudrait donc une « *ontologie relationnelle des niveaux* »⁷³⁰, qui nous permettrait de comprendre que chaque niveau est le résultat des relations entre ses parties. La question scientifique « qu'est-ce que le cancer » ainsi que les données expérimentales nous montrent un phénomène émergent, dont les caractéristiques vont au-delà des propriétés des parties : le comportement des parties, en tant que parties d'un ensemble complexe,

⁷²⁶ M. Bertolaso (2012), par. 4.2; C. Sonnenschein, A.M. Soto (2000, 2004).

⁷²⁷ C. Sonnenschein, A.M. Soto (2000), p. 208: "Our analysis of the data collected by others and ourselves has led us to propose the adoption of two fundamental premises on which to base a theory of carcinogenesis. The first one states that proliferation is the default state of all cells.[...]. The second premise is that carcinogenesis and neoplasia are defects of tissue architecture."

⁷²⁸ Par exemple C. Sonnenschein, A.M. Soto (2000), p. 1106: "Almost three decades after B. Mintz's group showed the "normalization" of teratocarcinoma cells implanted into mouse blastocysts, Hochedlinger et al (Reprogramming of a melanoma genome by nuclear transplantation, Hochedlinger K., Belloch R., Brennan C., Yamada Y., Kim M., Chin L. and Jaenisch R. 2004 *Genes & Development*, 18:1875–1885) now demonstrate the pluripotentiality of the nuclei of mouse melanoma cells. In their elegant experimental approach, these authors extend further the notion of the potential reversibility of the cancer phenotype under the influence of a normal multicellular environment."

⁷²⁹ M. Bertolaso (2016), p. 47: "The non-trivial topological features of biological networks generate non-linear and stochastic dynamic with different stable local states – phenotypes that have more or less obvious biological functions. Some of these states may be considered "normal, where normality of the achieved states depends on organic conditions (Ao et al. 2008). Cell growth may be abnormal if it induces a high immune response or a high-energy consumption, typical of neoplastic masses".

⁷³⁰ M. Bertolaso (2013).

renvoient à une organisation spécifique. Dans cette organisation, typique du vivant, le niveau supérieur n'est pas explicable uniquement à partir du niveau inférieur⁷³¹.

Cancer et évolution

A partir des années '60, le cancer a commencé à être expliqué comme un phénomène d'évolution par sélection naturelle : les cellules cancéreuses sont des unités de sélection, dont les mieux adaptées se répliquent plus et évoluent⁷³². Les mutations aléatoires favorisent la naissance des nouveaux phénotypes qui ont des caractéristiques favorables prolifèrent plus de ceux qui ne sont pas mutés. La théorie de l'évolution par sélection naturelle et la théorie de la progression de la tumeur par étapes donnent une explication évolutionnaire du cancer⁷³³. Cette hypothèse est basée sur le fait que le cancer a une origine génétique : c'est une mutation génétique qui modifie une cellule qui ensuite évolue. Les phénomènes de coopération et conflit entre les cellules cancéreuses, donc, expliqueraient la naissance et la progression du cancer, ainsi que l'origine des métastases. Comme les organismes d'une population, les cellules d'un organisme pluricellulaire sont en compétitions entre elles. Grâce à cette compétition, elles se multiplient jusqu'à émigrer dans un nouveau site, et elles acquièrent à chaque étape des caractéristiques nouvelles.

Le cancer peut aussi être interprété comme une transition évolutionnaire : comprendre l'interaction entre les niveaux permet d'expliquer le cancer comme une

⁷³¹ M. Bertolaso (2013), p. 156: "Da un punto di vista epistemologico quindi la domanda scientifica (perché il cancro) e i dati sperimentali in combinazione trainano, di fatto, verso un fenomeno che è emergente e recuperano il livello più adeguato alla sua spiegazione facendo pensare che questo abbia una sua specificità che va oltre le proprietà delle parti. È il comportamento delle parti, in quanto parti di un fenomeno complesso, che rimandano ad un'organizzazione specifica che è intrinsecamente legata ad un sistema che, nell'assumere il nome di tessuto, identifichiamo mediante proprietà che non erano presenti ai livelli inferiori."

⁷³² R.A. Weinberg (2007), p. 457.

⁷³³ R.A. Weinberg (2014), p. 457: "Combining Darwinian theory with the assumptions of multi-step tumor progression, researchers could now depict tumorigenesis as a succession of clonal expansions. The scheme goes like this: A random mutation creates a cell having particularly advantageous growth and/or survival traits. This cell and its descendants then proliferate more effectively than their neighbors, eventually yielding a large clonal population that dominates the tissue and crowds out genetically less favored neighbors. Sooner or later, this cell clone will reach a large enough size (for example, 106 cells) that another advantageous mutation, which strikes randomly with a probability of about 1 per 106 cell generations, may now plausibly occur in one or another cell within this clonal population". "Within-tumor heterogeneity has an important implication for how somatic evolution proceeds: the more genetic variation in the population of cells, the more likely it is that some variants will have proliferative or survival advantages. Tumor diversity should therefore lead to faster progression to cancer—which is indeed what is observed in Barrett's esophagus (Maley et al. 2006; Merlo et al. 2010)."

transition du gène au génome⁷³⁴. De plus, il peut aussi être interprété comme une réversion des transitions évolutives : la coopération n'a plus pour fin la survie de l'organisme dans son intégralité mais les cellules semblent coopérer entre elles pour faire survivre la masse tumorale. Tout particulièrement, c'est le mécanisme de « de-darwinisation »⁷³⁵ qui est perdu, c'est-à-dire le mécanisme qui fait que l'action de la sélection naturelle à niveau inférieur ne détruit pas l'intégration à niveau supérieur.

Le point commun de toutes ces descriptions évolutives du cancer c'est qu'elles semblent toutes montrer que le cancer s'origine d'une perte d'organisation entre les niveaux.

Le cancer comme phénomène multi-niveaux

Le cancer est donc un phénomène qui permet de s'interroger sur le rapport entre les niveaux dans les systèmes biologiques. Tout d'abord, le cancer est un phénomène dû à perte de connexion entre les niveaux⁷³⁶. Dans ce phénomène il y a le retour de la fitness à un niveau inférieur, c'est-à-dire la coopération n'est plus destinée à la survie de l'organisme. Mutations et augmentation de fitness semblent en effet être à nouveau au niveau de la cellule. Deuxièmement, le développement du cancer présente des analogies avec la naissance de la pluricellularité. Le cancer peut être défini comme un produit et un sous-produit de la sélection naturelle : un produit dans la mesure où les cellules cancéreuses ont une fitness supérieure aux cellules non-cancéreuses ; un sous-produit dans la mesure où il est le résultat de la plasticité et modularité cellulaires⁷³⁷. Ou encore, le cancer pourrait s'expliquer comme un

⁷³⁴ J. Featherston, P.M. Durand (2011), p. 1: "While a number of evolutionary biology and genome-centric concepts have been applied in the study of cancer an understanding of cancer in terms of evolutionary transitions, particularly the gene–genome transition, is largely absent. Here we discuss cancer from the perspective of evolutionary transitions, highlighting the dynamics of cooperation and conflict that exist between different levels of organisation, with particular interest in the gene–genome transition. Understanding these dynamics provides an enhanced theoretical framework for cancer biology. For cancer research, evolutionary transitions and the closely allied subject of multilevel selection theory have particular relevance and potential applications, including modifying treatment regimens to account for evolutionary processes and modelling the formation of malignancy in benign tumours."

⁷³⁵ P. Godfrey-Smith (2009).

⁷³⁶ J. Featherston, P.M. Durand (2011), p. 3: "As described above, the essence of cancer is that there is a disconnection between levels of complexity, the unicellular and multicellular levels, and/or the gene–genome levels".

⁷³⁷ C. Lean, A. Plutycki (2016).

passage de la MLS1 à la MLS2. Le cancer se configure aussi comme une dynamique évolutionnaire. De plus, il compromet plusieurs niveaux d'organisation de l'organisme pluricellulaire : du génome à la cellule aux tissus, jusqu'à l'organisme entier.

En général, on peut dire qu'une description multi-niveau explique pourquoi le cancer n'évolue pas d'une manière linéaire, et résout ainsi le paradoxe de Peto⁷³⁸ : pourquoi la probabilité de développer un cancer n'est pas proportionnelle au nombre des cellules d'un organisme. Ceci montre que la question d'intérêt philosophique n'est pas quel est l'individu entre les niveaux de sélection, mais comment les niveaux interagissent entre eux pour réaliser un système complexe.

S'interroger si le cancer peut être considéré un phénomène complexe veut dire non seulement savoir s'il y a un processus darwinien entre les cellules mais aussi si cette dynamique est utile pour comprendre le cancer. Vu que les caractéristiques des cellules ne semblent pas pouvoir être comprises sans référence au contexte, il est impossible de réduire la carcinogénèse à un phénomène cellulaire, c'est qui est présumé par l'explication. La théorie de l'évolution par sélection naturelle est donc utile d'une certaine manière pour comprendre ce qui se passe dans le cancer : mais elle n'est pas suffisante pour expliquer certaines dynamiques et notamment pourquoi le cancer est un phénomène pathologique. Pour cela il faut prendre en compte la spécificité de l'organisation en niveaux des systèmes biologiques.

Le vivant et l'organisation

L'organisation est la caractéristique principale de tous les vivants. A partir de l'origine de la biologie, l'être vivant a été défini un système capable de s'autodéterminer et s'auto-maintenir⁷³⁹. La caractéristique des systèmes vivants c'est d'être des systèmes ouverts, qui échangent énergie et informations avec l'environnement⁷⁴⁰ : en même temps, ils gardent une clôture, c'est-à-dire une organisation cyclique et non linéaire.

⁷³⁸ R. Noble, O. Kaltz, M.E. Hochberg (2015).

⁷³⁹ Voir par exemple Kant dans la Critique de la Faculté de Juger ; ou Claude Bernard dans l'Introduction à la Médecine Expérimentale.

⁷⁴⁰ I. Prigogine, G. Nicolis (1977).

Ce n'est pas par hasard, donc, que « organisme » et « organisation » ont la même origine : un organisme est surtout un être organisé⁷⁴¹. L'organisme semble être l'individu biologique par excellence car il est l'individu organisé paradigmatique. Si donc il est difficile de parler de complexité croissante, car l'évolution n'aboutit pas nécessairement à des systèmes plus complexes, on peut cependant parler de types d'organisation différents. Le gène, en tant qu'entité organisée, contribue au fonctionnement de l'organisme, qui est à son tour une entité organisée qui fait partie d'autres types d'organisation, de l'espèce à l'écosystème.

Il y a un exemple pour montrer à quel point l'organisation est cruciale dans le monde vivant : le superorganisme. La théorie du superorganisme, inventée pour définir les écosystèmes, a pris place en philosophie de la biologie pour définir les colonies d'insectes et pour parler des défis qu'elles posent à la théorie de l'évolution par sélection naturelle⁷⁴². L'idée c'est que le comportement de la colonie d'insectes peut être compris à travers la comparaison avec l'organisme. Il ne s'agit pas simplement d'une métaphore : tout comme l'organisme, la colonie d'insectes sociaux est un système coordonné complexe⁷⁴³. De plus, elle présente les caractéristiques typiques de transitions évolutives : comme la reproduction unitaire et la suppression des conflits à niveau inférieure⁷⁴⁴.

Il y a cependant des problèmes qui nous empêchent de considérer ce concept comme quelque chose de plus qu'une métaphore : par exemple, une colonie peut être organisée de manières très différentes, et la sélection naturelle n'est pas la seule force d'organisation. De plus, le concept du superorganisme se base sur la séparation entre germe et soma qui n'est plus considérée aujourd'hui comme quelque chose de très net⁷⁴⁵. Elle ne reste donc rien de plus qu'une métaphore, utile pour comprendre que l'organisation en niveaux des systèmes vivants est une vraie question ontologique.

Avec l'exemple du cancer, le superorganisme nous donne des éléments pour définir l'organisation en biologie. L'organisation est une hiérarchie d'entités complexes, sur lesquelles la sélection naturelle agit de manière différenciée. Elle

⁷⁴¹ G. Canguilhem (1966), p. 212.

⁷⁴² M. Haber (2013).

⁷⁴³ W.M. Wheeler (1911).

⁷⁴⁴ E. Sober, D.S. Wilson (1994).

⁷⁴⁵ L. Buss (1987), p. 3: "Patterns of development which violate Weismann's doctrine were well known at the time when Mendelian genetics became wedded to natural history to form the modern synthetic theory of evolution."

caractérise un système robuste, capable de résister et réagir aux variations. Grâce à l'organisation, un système peut effectuer ses fonctions propres.

Ceci expliquerait, en même temps, pourquoi le cancer est une pathologie : il s'agit d'un exemple de perte d'organisation et, donc, de fonctionnalité. Dans le cancer, il y a aussi une perte de robustesse : l'hétérogénéité qui caractérise le cancer ne permet pas de maintenir le système dans un état stable. Le cancer est un système qui n'est pas organisé, et pour cela il n'est pas un individu biologique mais il est considéré un état aberrant.

Individu comme unité fonctionnelle

On peut donc définir l'individu comme une unité fonctionnelle et organisé. Les systèmes biologiques sont organisés en niveaux, et cette organisation leur permet d'avoir des fonctions complexes. Pour cette raison, se demander quelle est l'unité de sélection n'est pas une question pertinente pour comprendre l'ontologie de systèmes biologiques. Tout d'abord, il n'y a pas que les niveaux de sélection : réduire l'émergence des niveaux supérieurs à l'action de la sélection naturelle est une vision simpliste. Notamment, l'exemple du cancer nous conduit à considérer les niveaux fonctionnels comme importants pour la compréhension de l'ontologie des vivants. Les transitions évolutives, par exemples, nous montrent que les nouvelles formes d'organisation sont caractérisées par des nouvelles fonctions. La naissance d'une organisation complexe permet de réaliser plus de fonctions.

La fonction d'un trait doit être expliquée à l'intérieur d'un système plus large⁷⁴⁶. Si on ne regarde pas l'organisme dans son intégralité, on ne peut pas dire que le cancer est une pathologie. Ceci rend problématique certaines interprétations du cancer. Le point de départ de la plupart des modèles du cancer c'est l'idée que le développement du cancer c'est un processus évolutif qui s'origine avec une mutation génétique. Le concept même de fonction, cependant, empêche de l'attribuer uniquement à la cellule⁷⁴⁷. On comprend ainsi que les phénomènes biologiques sont intrinsèquement multi-niveaux : chaque système est composé par des entités qui interagissent entre elles d'une manière non-linéaire.

⁷⁴⁶ M. Bertolaso (2016), p. 1329 "Functions are analysed from the point of view of view of the organizational enterprise of the whole system and not of the traits they (seem to) belong to."

⁷⁴⁷ M. Bertolaso (2016), p. 32.

La notion de fonction donne cohérence à l'organisation biologique : un système est organisé quand il est capable d'avoir certaines fonctions, et, en même temps, ces fonctions maintiennent l'organisation du système⁷⁴⁸. Ceci permet de distinguer les systèmes qui sont vraiment organisés de ceux qui ne le sont pas.

On peut donc définir l'individu biologique comme une unité fonctionnelle. Pour ce qui concerne la hiérarchie d'individus darwiniens, on peut dire qu'à chaque niveau les individus ont des fonctions différentes. Par exemple, au niveau de l'organisme pluricellulaire il y a la respiration cellulaire, au niveau cellulaire il y a un autre type de respiration, et les deux sont importantes pour le maintien de l'organisation du système. Pour cela, le débat sur les niveaux de sélection ne peut pas être un débat sur quel est le niveau le plus fondamental : il faut reconnaître que tous les niveaux contribuent au maintien de l'organisation biologique.

On peut reprendre la définition d'individualité faible et dire que les relations qui font l'individu sont données par les fonctions. On peut ainsi établir que la cellule fait partie de l'organisme pluricellulaire car elle a avec l'organisme une relation forte : les cellules une fonction nécessaire au maintien de l'organisme, qui permet à son tour à la cellule de survivre et se développer. De la même manière, ceci permet d'expliquer les transitions évolutives : les entités qui forment un groupe développent des nouvelles fonctions, par exemple n'étant plus capable de se reproduire d'une manière autonome⁷⁴⁹, en donnant ainsi naissance à un nouvel individu.

Hiérarchie

Découvrir la fonction d'une entité biologique fait comprendre les entités comme des systèmes hiérarchiques, dans lesquels chaque niveau contribue au fonctionnement de tous les autres. Saisir le mécanisme fonctionnel qui est présent partout dans la biologie permet de comprendre les phénomènes dans la perspective de la sélection multi-niveaux.

⁷⁴⁸ M. Mossio, C. Saborido, A. Moreno (2009), p. 16: "[...] a trait T has a function if and only if:
C1. T contributes to the maintenance of the organization O of S;
C2. T is produced and maintained under some constraints exerted by O;
C3. S is organizationally differentiated."

⁷⁴⁹ Maynard-Smith, Szathmary (1995), p. 227: "[...] entities that were capable of independent replication before the transition can replicate only as a part of a larger whole after it."

Tout d'abord, on peut se demander quelles conséquences a l'étude du cancer sur la définition de hiérarchie biologique.

La hiérarchie est un ensemble d'entités disposées en niveaux, qui ne sont pas nécessairement contenus les uns dans les autres mais qui ont un rapport complexe entre eux. Pour cela, la caractéristique de la hiérarchie en biologie c'est que les entités de niveau supérieur ne peuvent pas être comprises à partir des propriétés des entités à niveaux inférieur. La sélection naturelle nous aide certainement à comprendre l'origine et à décrire la hiérarchie in biologie, mais elle n'est pas sa cause. Cette notion de hiérarchie permet aussi d'expliquer le cancer comme pathologie causée par la perte d'organisation somatique, où il n'y a pas que des facteurs génétiques.

Les efforts d'expliquer le cancer montrent qu'il n'y a pas que l'explication évolutionnaire. Il y a différentes formes de hiérarchie, dont une est la hiérarchie évolutionnaire. La hiérarchie fait partie des phénomènes biologiques et pour cette raison la théorie de l'évolution par sélection naturelle est obligée d'en tenir en compte⁷⁵⁰. On peut définir la hiérarchie comme un type d'interaction entre les entités : les individus biologiques interagissent entre eux d'une manière très variée, et ils sont donc placés sur des niveaux différents. La hiérarchie implique donc l'existence de fonctions à plusieurs niveaux, dont on peut établir un ordre. Les niveaux sont connectés entre eux, au point qu'une variation à un niveau implique des variations aux autres niveaux. Ceci explique aussi pourquoi grâce à la coopération entre les entités il peut y avoir une fitness majeure. En effet, si le monde n'était pas organisé hiérarchiquement, on pourrait dire que c'est le succès reproductif qui est à la base de la sélection naturelle. Cependant, vu la nature hiérarchique des systèmes biologiques, l'action de la sélection naturelle à un niveau n'est pas la seule explication possible d'un phénomène, comme nous montre le cancer. Accepter l'organisation hiérarchique des individus biologiques a des implications philosophiques mais aussi sur la pratique de la science.

⁷⁵⁰ T. Dobzhansky (1973), p.127: "The simplest viruses are parasites in cells of other organisms, reduced to barest essentials minute amounts of DNA or RNA, which subvert the biochemical machinery of the host cells to replicate their genetic information, rather than that of the host.[...] At the opposite end of the simplicity complexity spectrum you have vertebrate animals, including man. The human brain has some 12 billion neurons; the synapses between the neurons are perhaps a thousand times numerous."

A la lumière de cela, on peut définir l'individu biologique en partant de la définition faible d'individu et en rajoutant que ce sont les fonctions qui donnent l'unité dont l'individu biologique a besoin pour pouvoir être défini.

Les enjeux philosophiques

L'intérêt philosophique de l'analyse de la hiérarchie des entités naturelles est dû au fait que cela nous mène à nous interroger sur la validité du réductionnisme comme programme de recherche en biologie : le terme *réductionnisme* désigne l'idée que les propriétés d'un ensemble sont explicables à partir de celles des parties composantes. En biologie, cette thèse peut être ontologique, méthodologique et épistémologique.

Le *réductionnisme ontologique* est une affirmation sur la réalité : tout ce qui existe n'est rien d'autre qu'un ensemble d'entités descriptibles dans les termes de la physique. Cette conception est enracinée dans le physicalisme, thèse selon laquelle toute entité existante est de nature physique. En biologie, le physicalisme veut dire qu'un système biologique, quoique complexe, est constitué seulement par un ensemble d'entités physiques. Il s'appuie sur la notion de survenance : afin de soutenir qu'un organisme est un objet physique, il faut affirmer que ses propriétés biologiques surviennent sur des propriétés physiques. Un domaine des phénomènes à niveau supérieur est dit survenir sur un niveau inférieur quand chaque différence à niveau supérieur est due à une différence à niveau inférieur, mais le contraire n'est pas vrai. Ceci veut dire que deux objets physiquement identiques doivent avoir les mêmes propriétés biologiques, alors que deux objets avec les mêmes propriétés biologiques peuvent être différents quant à leurs constituants physiques⁷⁵¹.

Ensuite, le *réductionnisme méthodologique* c'est l'idée qu'un système complexe peut être étudié en analysant ses parties composantes. Il s'agit, selon certains auteurs, d'un paradigme mécaniste, dans lequel l'univers est semblable à une machine, qui peut être comprise à travers l'étude de ses parties⁷⁵². Ce type de réductionnisme est aussi défini « réductionnisme inter-théorique », car il concerne la

⁷⁵¹ I. Brigandt, A. Love (2008): "Critics of reductionism do not argue that each higher level type corresponds to several lower level tokens (which is trivially true) or that molecular biology can study token phenomena only. Rather, the point is that a higher level type corresponds to several lower level types, and for each of these lower level kinds a distinct molecular account obtains."

⁷⁵² J. Dupré (1993).

relation entre les théories qui expliquent des phénomènes à plusieurs niveaux. Pour cela, il est intéressant pour définir le rapport entre les niveaux d'organisation en biologie : il faut se demander s'il y a un seul niveau fondamental, auquel réduire toutes les explications, ou si chaque niveau a sa propre explication. Si on reprend l'exemple du cancer, la SMT réduit toutes les caractéristiques du cancer à un seul niveau, le niveau moléculaire : il s'agit donc d'une explication réductionniste. Pour ce qui concerne la TOFT, elle aussi essaye de réduire tous les caractères du cancer à un seul niveau, le niveau tissulaire : mais elle accepte que les niveaux interagissent entre eux et il est impossible de donner une explication à un seul niveau. Pour cela, cette hypothèse nous éloigne d'une méthodologie de recherche exclusivement réductionniste⁷⁵³.

Il y a enfin le *réductionnisme épistémologique*, dont le réductionnisme ontologique est la condition nécessaire mais pas suffisante : il concerne la réduction d'un domaine scientifique à un autre, selon l'idée que réduire veut dire établir, en principe, les lois du niveau supérieur à partir des lois à niveau inférieur. Selon le réductionnisme épistémologique, théories et lois dans un domaine scientifique ne sont que des cas particuliers des théories et lois appartenant à des domaines scientifiques plus essentiels. En biologie, le réductionnisme épistémologique se traduit par l'idée que les vérités de la biologie doivent être enracinées dans des théories physiques, capables de les corriger et renforcer, de les rendre plus précises et complètes. Les vérités de la biologie, donc, sont dérivées de la physique et doivent être réduites à elles : quand cela est impossible, ceci est dû simplement à nos limites cognitives.

L'exemple du cancer nous montre que l'explication au plus bas niveau, c'est-à-dire le niveau génétique, est parfois incomplète. Par exemple, la SMT est incapable d'expliquer. Pour cela, définir l'individu comme entité fonctionnelle hiérarchiquement organisée nous permet de dépasser une vision réductionniste des entités biologiques. Il est impossible de donner une définition d'individu biologique qui ne tient pas en compte le fait qu'il est hiérarchique. La sélection naturelle influence la hiérarchie des entités biologiques et parfois la constitue. Ceci nous conduit à explorer une vision pluraliste de l'individu biologique.

⁷⁵³ M. Bertolaso (2016), p. 86.

Le pluralisme critique

Pour rendre compte du phénomène du cancer on peut soutenir un anti-réductionnisme qui n'est pas simplement une opposition au réductionnisme : il faut dire qu'il y a des fonctions à niveau supérieur, qu'elles sont explicatives et que leur valeur explicative ne se réduit pas à la fonction. On peut donc refuser un réductionnisme méthodologique et élaborer un « pluralisme critique »⁷⁵⁴.

Le pluralisme est une thèse épistémologique et ontologique en même temps : soit le monde n'existe pas, soit, s'il existe, il est impossible de le connaître tel qu'il est, car tous les modèles pour le décrire sont également valables.

Au contraire, on a ici essayé de défendre l'idée que la réalité est organisée en niveaux mais qu'on peut l'expliquer. C'est ça qu'on peut appeler un « réductionnisme critique ». Il y a plusieurs niveaux d'explication et chacun a son indépendance : c'est une hypothèse clé dans la théorie hiérarchique. Le pluralisme n'est pas une convention mais il reflète la structure hiérarchique de la réalité, telle qu'elle émerge de la pratique de la biologie.

Pour ce qui concerne l'individu biologique, il faut distinguer la thèse selon laquelle il y a plusieurs individus (cellule, organisme, espèce...) de la thèse selon laquelle il y a différentes définitions possibles d'individus. À la lumière de ce qu'on a vu au cours de cette thèse, on peut dire qu'il y a des individus biologiques à plusieurs niveaux et, par conséquent, qu'il y a différentes définitions possibles d'individu.

Le premier type de pluralisme peut être démontré en disant que la sélection agit à plusieurs niveaux : puisqu'il y a différentes unités de sélection, il y a différents individus biologiques. On peut donc définir le gène, la cellule, l'organisme, l'espèce ou toute autre entité sur laquelle agit la sélection comme des individus biologiques. Le premier type de pluralisme peut être soutenu en montrant qu'il n'y a pas que la théorie de l'évolution par sélection naturelle. Dans certains cas, comme par exemple le cancer, définir une entité comme unité de sélection ne nous aide pas à comprendre pourquoi il s'agit d'un phénomène pathologique.

⁷⁵⁴ S.D. Mitchell (2003).

Pour cela on peut accepter la définition d'individu comme unité fonctionnelle comme définition très générale qui explique aussi pourquoi il y a une organisation hiérarchique. Pour ce qui concerne la hiérarchie, on peut dire qu'il y a différentes formes de hiérarchie mais c'est sur le plan évolutionnaire qu'elles ont le plus de pouvoir explicatif. Ainsi, l'évolution est importante pour définir la hiérarchie même si elle n'est pas sa cause.

Conclusion

En conclusion, on peut montrer comment une définition de l'individu biologique comme unité fonctionnelle permet de réconcilier la métaphysique des sciences avec une notion de sens commun et, en même temps, d'être utile pour la pratique de la science.

On peut partir de l'exemple de Goodnight⁷⁵⁵, qui analyse le cas de deux hommes qui ne sont pas allés travailler. Le premier étant malade, on considère que ce n'est pas sa responsabilité d'être absent au travail ; au contraire, le deuxième ayant décidé lui-même de ne pas aller travailler, c'est sa responsabilité. L'auteur se demande donc si, à la lumière d'une définition scientifique de l'individu biologique, on peut justifier cette approche. Selon lui, la seule manière cohérente de définir l'individu biologique est de le considérer dans la perspective de l'évolution par sélection naturelle. À la lumière de cette définition, donc, tout ce qui partage le même destin évolutionnaire fait partie d'un même individu⁷⁵⁶. Il propose ainsi une analyse contextuelle qui permettrait, dans chaque cas particulier, de vérifier si deux entités font partie du même individu ou pas.

L'intérêt de cet article est celui d'analyser les différentes définitions d'individu biologique basées sur la théorie de l'évolution par sélection naturelle et les avantages et désavantages de chacune d'elles. De plus, grâce à une définition basée sur

⁷⁵⁵ C.J. Goodnight (2013).

⁷⁵⁶ C.J. Goodnight (2013), p. 37: "[...] we make the distinction between what is and isn't an individual based on an intuitive concept of shared evolutionary fate. That is, I will argue that we consider mitochondria to be part of our individuality because we experience the same evolutionary forces as those that are acting on our mitochondria, whereas the flu virus is not part of our individuality because the evolutionary forces acting on the flu virus are not concordant with the forces acting on humans."

l'analyse contextuelle on peut dépasser le schéma dichotomique entre MLS1 et MLS2 proposé par Okasha⁷⁵⁷.

On peut donc reprendre l'exemple de Goodnight pour voir en quelle mesure la définition d'individu comme unité fonctionnelle et organisée permet de résoudre des problèmes comme celui-ci. On peut voir que, selon la définition d'individu qui a été formulée ci-dessus, le virus ne fait pas partie de l'organisme en tant qu'individu car il ne contribue pas au maintien du système. Ceci peut aussi expliquer pourquoi le cancer est une pathologie. La cellule normale fait partie de l'organisme, en tant qu'elle permet de maintenir sa fonctionnalité ; au contraire, la cellule cancéreuse ne fait pas partie de l'organisme, puisqu'elle détruit son organisation jusqu'à le conduire à la mort.

On peut donc conclure en disant, d'abord, que la définition d'individu comme unité fonctionnelle organisée permet d'abord de réconcilier la métaphysique des sciences avec la métaphysique de sens commun. Le virus responsable d'une maladie n'est pas considéré comme faisant partie d'un organisme, car il ne respecte pas la fonctionnalité de l'organisme ; au contraire, les micro-organismes qui font partie du microbiote intestinal, par exemple, sont considérés des parties d'un seul individu, car ils contribuent à la survie et au maintien de l'organisation de l'organisme. Deuxièmement, cette définition permet aussi d'être utile à la pratique de la science : grâce à une définition fonctionnelle de l'individu biologique permet d'établir, par exemple, pourquoi le cancer est une pathologie, car il ne respecte pas l'organisation des métazoaires.

Pour cela, même si on ne peut pas dire que dans la nature il y a une seule chaîne d'individus de complexité croissante, car la sélection naturelle ne produit pas nécessairement des êtres complexes, on peut accepter le fait qu'il y a dans la nature des individus à différentes échelles. Il s'agit d'un fait qu'il faut tenir en compte dans la définition d'individu biologique si on veut qu'elle soit utile à expliquer les phénomènes biologiques, tel le cas du cancer.

⁷⁵⁷ S. Okasha (2006).

Abstract

The hierarchy of biological individuals: ontological and epistemological problems

One of the main problems related to the definition of individuality in biology is how to account for the hierarchical structure of nature, which has been prominently emphasized in evolutionary theory (Dobzhansky 1937; Eldredge 1985; Mayr 1963; Liebermann, Vrba 1995). “By [...] *hierarchy*, I mean a system that is composed of *interrelated subsystems*, each of the latter being, in turn, *hierarchic in structure until we reach some lowest level of elementary subsystem*” (Herbert 1962: 468).

The first to think to the notion of hierarchy as a central issue for understanding biological entities was Lamarck (Lamarck 1809, Gould 2002): biological entities are hierarchically organised because nature has a tendency toward an augmentation of complexity. Darwin denied this idea, in order to avoid a finalism: evolution has no direction (Darwin 1860) and selection only acts at the level of the organism.

Nowadays, works in several areas validate a hierarchical approach to the study of biological individuality: the debate on the units of selection, for example, springs from the idea that hierarchy is the product of evolution by natural selection. Moreover, studies on major evolutionary transitions inquiry why selection at lower levels does not disrupt integration at higher levels (Maynard Smith, Szathmary 1995). Finally, the hierarchy theory (Gould, Vrba 1986) proposes a new formulation of the Darwinian theory, in order to overcome reductionism.

Moreover, nowadays cancer, thanks to its analysis from a multi-level perspective, is increasingly considered as a pathology linked to the tissue organization more than to the cell regulation (Sonnenschein, Soto 1999). In effect, cancer was originally considered to be a deregulation of the normal growing program of the cell. The default state of a cell was thought to be quiescence: therefore, a cell that replicates too much becomes cancerous (Weinberg 1998). However, this is a simplistic view: the Darwinian explanation of cancer (Nowell 1976) has given a big contribution in understanding that cancer is not only a cellular pathology. Nowadays, cancer is seen as derived from a deregulation of the connections between the tissue and the cell

(Bertolaso 2016). This is why a cancer cell cannot be studied without any reference to the hierarchical context in which it arises.

Exploring the notion of hierarchy and levels of individuals in biology has epistemological and ontological consequences.

First of all, from an epistemological point of view we have to understand whether complexity is the necessary outcome of natural selection. Another problem is to understand why selection at lower levels does not disrupt integration at higher levels (Maynard Smith, Szathmary 1995, Calcott Sterelny 2011). A paradigmatic case in which integration between lower and higher levels is lost is cancer, in which selection acting on cells destroys tissue and organism organisation (Nowell 1976, Okasha 2006). This pathological case seems to show that biological individuals have a hierarchical organization in which the identity of parts depends both on their interactions and on higher-level effects. Therefore, relations among levels are crucial: we need a ‘relational ontology of levels’ (Bertolaso 2013, 2016), which will allow understanding how each level is the result of relations among underlying parts.

Then, from an ontological point of view, the problem we face today in defining the most fundamental level in biological hierarchy is the same of the old metaphysical problem of defining parts and wholes. This is an ontological concern: asking what makes of an aggregate a real individual. *“It is actually a version of an ancient metaphysical question, the same one that Leibniz was asking when he investigated what makes an animal one and the same thing, whereas a pile of stone is a mere multiplicity (Leibniz 1686)”* (Huneman 2014).

The aim of this dissertation is to show that a definition of individual as functional unit gives reason of the hierarchical organization of living beings: it allows a contextual analysis of the individual (Goodnight). Through such a definition, we can overcome reductionism without supporting a *naif* pluralism.

Bibliografia

- ADAMS, J.M., STRASSER, A. (2008). "Is Tumor Growth Sustained by Rare Cancer Stem Cells or Dominant Clones?". *Cancer Research* 68(11): 4018-4021.
- AINSWORTH, C. (2006). "The story of I". *Nature* 440: 730-733.
- AKTIPIS, C.A., BODDY, A.M., JANSEN, G., HIBNER, U., HOCHBERG, M.E., MALEY, C.C., WILKINSON, G.S. (2015). "Cancer across the cooperation and cheating in multicellularity". *Philosophical Transactions R Soc B* 370 (1673): 20140219.
- AKTIPIS, C.A., NESSE, R.M. (2013). "Evolutionary foundations for cancer biology". *Evolutionary applications* 6: 144-159.
- ALEXANDER, J. M. (2009). "Evolutionary Game Theory". *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (<http://plato.stanford.edu/archives/fall2009/entries/game-evolutionary/>).
- ALTSHULER, D., DALY, M.J., LANDER, E.S. (2008). "Genetic Mapping in Human disease". *Science* 322(5903):881-8.
- ANDERSON, P.W. (1972). "More is different". *Science* 177(4047): 393-396.
- ARANDA-ANZALDO, A. (2001). "Cancer Development and Progression: A Non-Adaptive Process Driven by Genetic Drift". *Acta Biotheoretica* 49: 89-108.
- ARANDA-ANZALDO, A. (2002). "Understanding cancer as a formless phenomenon". *Medical Hypothesis* 59 (1): 68-75.
- ARNAL, A. ET AL (2015). "Evolutionary perspective of cancer: myth, metaphors, and reality". *Evolutionary Applications* 8(6): 541-544.
- AYALA, F. (1982). "Beyond Darwinism? The Challenge of Macroevolution to the Synthetic Theory of Evolution". *Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science* 2: 275-291.
- BARNES, B., DUPRÉ, J. (2008). *Genomes and What to Make of Them*. Chicago, University of Chicago Press.
- BEAUMONT H.J.E., GALLIE J., KOST C., FERGUSON G.C., RAINEY P.B. (2009). "Experimental evolution of bet hedging". *Nature* 462: 90-93.
- BECHTEL, W. (2007). "Biological mechanisms: Organized to maintain autonomy". F.C. Boogerd, F.J. Bruggeman, J.-H. Hofmeyr, H.V. Westerhoff (eds.). *Systems Biology: Philosophical Foundations*. Amsterdam, Elsevier: 181-213.
- BERNARD, C. (1878). *Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et*

- aux végétaux. Paris, Vrin, 1966.
- BERTANLAFFY, L. (1952). *Problems of Life: An Evaluation of Modern Biological and Scientific Thought*. New York, Harper.
- BERTOLASO, M. (2009). “Towards an Integrated View of the Neoplastic Phenomena in Cancer Research”. *History and Philosophy of the Life Sciences* 31: 79-98.
- BERTOLASO, M. (2012). *Il cancro come questione*. Milano, Franco Angeli.
- BERTOLASO, M. (2013). “Breaking Down Levels of Biological Organization”. *Theoretical Biology Forum* 106: 49-72.
- BERTOLASO, M. (2013). “Sulla ‘irriducibilità’ della prospettiva sistemica in biologia”. Urbani Ulivi, L. (eds.). *Strutture di mondo. Il pensiero sistemico come specchio di una realtà complessa*. Bologna: Il Mulino.
- BERTOLASO, M. (2013). *How Science Works. Choosing Levels of Explanation in Biological Sciences*. Roma, Aracne.
- BERTOLASO, M. (2015). “A System Approach to Cancer. From Things to Relations”. Green, S. (ed.). *Philosophy of Systems Biology: 5 Questions*. Copenhagen, Automatic Press.
- BERTOLASO, M., CAIANIELLO, S. (2016). “Robustness as Organized Heterogeneity”. *Rivista di Filosofia Neoscolastica*; CVIII.
- BERTOLASO, M. (2016). *Philosophy of Cancer. A Dynamic and Relational View*. Dordrecht, Springer.
- BIGELOW, J., PARGETTER, R. (1987). “Functions”. *The Journal of Philosophy* 84(4): 181-196.
- BILLAUD, M. (2012). “L’hétérogénéité intratumorale - Un obstacle darwinien à la médecine personnalisée ?”. *Medecine Sciences (Paris)* 28(12): 1116-1119.
- BIRCH, J. (2012). “The negative view of natural selection”. *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 43: 569–573.
- BIRD, A., TOBIN, E. (2016). “Natural Kinds”. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (<https://plato.stanford.edu/archives/win2016/entries/natural-kinds/>).
- BOMKEN, S., FISHER, K., HEIDENREICH, O., VORMOOR, J. (2010). “Understanding the cancer stem cell”. *British Journal of Cancer* 103: 439 – 445.
- BONCINELLI, E. (2007). *Prima lezione di biologia*. Roma-Bari, Laterza.
- BONNET, C. (1764). *Contemplation de la Nature*. Amsterdam, Rey.

- BONNET, D., DICK, J.E. (1997). “Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell”. *Nature Medicine* 3(7): 730-737.
- BONNER, J.T. (1998). “The origins of multicellularity”. *Integrative Biology: Issues, News, and Reviews* 1: 27–36.
- BONNER, J.T. (1988). *The Evolution of Complexity by Means of Natural Selection*. Princeton, Princeton University Press.
- BOORSE, C. (1976). “Wright on Functions”. *Philosophical Review* 85: 70-86.
- BOORSE, C. (1977). “Health as a Theoretical Concept”. *Philosophy of Science* 44: 542-573.
- BOUCHARD, F. (2010). “Symbiosis, Lateral Function Transfer and the (many) Saplings of Life”. *Biology and Philosophy* 25(4): 623-641.
- BOUCHARD, F., HUNEMAN P. (eds.) (2013). *From Groups to Individuals: Perspectives on Biological Associations and Emerging Individuality*. Cambridge (MA), MIT Press.
- BRANDON, R.N. (1982). “The levels of selection”. H.C. Plotkin (ed.). *The Role of Behavior in Evolution*. Cambridge (MA), MIT Press: 51-71.
- BRANDON, R.N. (1988). “Levels of selection: A hierarchy of interactors”. P.D. Asquith, T. Nickles, (eds.). *PSA 1982*. East Lansing: Philosophy of Science Association 1. Cambridge (MA), MIT Press: 315-323.
- BREDECHE, N. (2009). “Evolution de robots autonomes et autres créatures artificielles”. T. Heams, P. Huneman, G. Lecointre, M. Silberstein (eds.). *Les Mondes Darwiniens. L'évolution de l'évolution*. Syllepse. Paris, Editions Matériologiques: 929-954.
- BRIGANDT, I., LOVE, A. (2008). “Reductionism in biology”. *The Stanford encyclopaedia of philosophy* (<http://plato.stanford.edu/entries/reduction-biology/>).
- BRUCE, A., BRAY, D., LEWIS, J., RAFF, M., ROBERTS, K., WATSON, J.D. (1989). *Molecular Biology of the Cell* (Second Edition). New York, Garland Science. Tr. it. a cura di M. Guardo, G. Corte, E. Melloni. *Biologia molecolare della cellula*. Bologna, Nicola Zanichelli S.p.A, 1991.
- BUNZL, M. (1980). “Comment on “Health as a Theoretical Concept””. *Philosophy of Science* 47: 116-118.
- BUSS, L. (1987). *The Evolution of Individuality*. Princeton, Princeton University Press.
- BUTTERFIELD, J. (2011). “Emergence, Reduction and Supervenience: a Varied Landscape”. *Foundations of Physics* 41(6): 920-960.

- CAIANIELLO, S. (2016). “Revisiting the phenotypic hierarchy in hierarchy theory”. N. Eldredge, T. Pievani, E. Serrelli e I. Temkin (eds.). *Evolutionary Theory: A Hierarchical Perspective*. Chicago, University of Chicago Press.
- CALCOTT, B., STERELNY, K. (eds.) (2011). *The Major Transitions in Evolution Revisited*. Cambridge (MA), MIT Press.
- CAMACHO, D.F., PIENTA, K.J. (2012). “Disrupting the Networks of Cancer”. *Clinical Cancer Research* 18(10): 2801–2808.
- CANGUILHEM, G. (1966). *Le normal et le pathologique*. Paris, Presse Universitaire Française.
- CARROLL, S.B. (2008). “Evo-devo and an expanding evolutionary synthesis: A genetic theory of morphological evolution”. *Cell* 134: 25–34.
- CAT, J. (2012). “Essay Review: Scientific pluralism”. *Philosophy of Science* 79(2): 317-325.
- CAT, J. (2014). “The Unity of Science”. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (<http://plato.stanford.edu/archives/win2014/entries/scientific-unity/>).
- CHAKRAVARTY, A. (2015). “Scientific Realism”. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (<http://plato.stanford.edu/archives/fall2015/entries/scientific-realism/>).
- CHEN, H., LIN, F., XING, K., HE, X. (2015). “The reverse evolution from multicellularity to unicellularity during carcinogenesis”. *Nature Communications* 6(6367).
- CHEUNG, T.H., RANDO, T.A. (2013). “Molecular regulation of stem cell quiescence”. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 14(6): 329–340.
- CLARKE, E. (2010). “The Problem of Biological Individuality”. *Biological Theory* 5(4): 312–325.
- CLARKE, E. (2013). “The Multiple Realizability of Biological Individuals”. *The Journal of Philosophy* 60(8): 413-35.
- CRAVER, C.F. (2001). “Role Functions, Mechanisms, and Hierarchy”. *Philosophy of Science* 68(1): 53-74.
- CRICK, F. (1970). “Central Dogma of Molecular Biology”. *Nature* 227: 561-563.
- CUMMINS, R. (1975). “Functional analysis”. *The Journal of Philosophy* 72: 741-765.
- DARWIN, C. (1860). *On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life*. London, John Murray. Tr. it. a cura di L. Fratini. *L'origine delle specie. Selezione naturale e lotta per l'esistenza*. Torino, Bollati Boringhieri, 1972.
- DARWIN, C. (1871). *The Descent of Man, and Selection in Relation to Sex*. London,

John Murray. Tr. it. a cura di F. Paparo. L'origine dell'uomo. Selezione naturale e lotta per l'esistenza. Roma, Editori Riuniti, 1983.

DAVIDSON, E.H., ERWIN, D.H. (2006). "Gene regulatory networks and the evolution of animal body plans". *Science* 311 (5762): 796–800.

DAWKINS, R. (1976). *The Selfish Gene*. London, Oxford University Press. Tr. it. a cura di G. Conte e D. Conti, T. Imbastaro. Il gene egoista. Bologna, Nicola Zanichelli S.p.A., 1982.

DAWKINS, R. (1982). *The Extended Phenotype. The gene as the Unit of Selection*. London, Oxford University Press.

DAWKINS, R. (1998). "Universal Darwinism". D.L. Hull, M. Ruse (eds.). *The Philosophy of Biology*. Oxford: Oxford Readings in Philosophy: 15-37.

DE MONTE, S., RAINEY, P.B. (2014). "Nascent multicellular life and the emergence of individuality". *Journal of Biosciences* 39: 237–248.

DOBZHANSKY, T. (1935). "A critique of the species concept in biology". *Philosophy of Science* 2: 344–355.

DOBZHANSKY, T. (1937). *Genetics and the Origin of Species*. New York, Columbia University Press.

DOBZHANSKY, T. (1973). "Nothing in Biology Makes Sense Except in the Light of Evolution". *The American Biology Teacher*; 35: pp. 125-129.

DOOLITTLE, W.F. (1988). "Hierarchical approaches to genome evolution". *The Canadian Journal of Philosophy* 14: 101–133.

DUCHESNEAU, F. (1995). "Leibniz et Stahl: divergences sur le concept d'organisme". *Studia Leibnitiana*, Bd. 27, H. 2: 185-212

DUNN, C. (2008). "Siphonophores". *Retrieved* 19(6): 233-234.

DUPRÉ, J. (1993). *The Disorder of Things*. Cambridge (MA), Harvard University Press.

DUPRÉ, J. (1996). "Metaphysical disorder and Scientific Disunity". P. Galison, D.J. Stump (eds.). *The Disunity of Science: Boundaries, Contexts, and Power*. Stanford (CA), Stanford University Press: 101-117.

DUPRÉ, J. (2000). "Reductionism". W.H. Newton-Smith (ed.). *A companion to the philosophy of science*. Oxford, Blackwell Publishers: 402-404

DUPRÉ, J. (2002). "Is 'Natural Kind' a Natural Kind Term?". *The Monist* 85(1): 29-49.

DUPRÉ, J., O'MALLEY, M. (2009). "Varieties of Living Things: Life At The Intersection of Lineage And Metabolism". *Philosophy and Theory in Biology* 1: 1-25.

DUPRÉ, J. (2010). "The polygenomic organism". *Sociological Review* 58 (s1): 19–31.

- DUPRÉ, J. (2012). *Processes of Life; Essays in the Philosophy of Biology*. New York, Oxford University Press.
- DURAND, P.M., RASHIDI, A., RICHARD R.E. (2011). “How an Organism Dies Affects the Fitness of Its Neighbors”. *The American Naturalist* 177(2): 224-232.
- DURIS, P., GOHAU, G. (1997). *Histoire des sciences de la vie*. Tr.it. a cura di P.D. Napolitani. *Storia della biologia*. Roma, Einaudi.
- DUCHESNEAU, F. (1998). *Les Modules du Vivant de Descartes à Leibniz*. Paris, Vrin.
- EDELMAN, J.E., GUINNEY J., CHI J.-T., FEBBO P.G., MUKHERJEE S. (2008). “Modeling Cancer Progression via Pathway Dependencies”. *PLoS computational Biology* 4(2): e28.
- ELDREDGE, N. (1985). *Unfinished Synthesis. Biological Hierarchies and Modern Evolutionary Thought*. New York, Oxford University Press.
- ELDREDGE, N., GOULD, S. J. (1972). “Punctuated equilibria: an alternative to phyletic gradualism”. T.J.M. Thomas (ed.). *Models in Paleobiology*. San Francisco, Cooper and Company: 82-115
- ELDREDGE, N., S.N. SALTHER (1984). “Hierarchy and evolution”. R. Dawkins, M. Ridley (eds.). *Oxford Surveys in Evolutionary Biology*. Oxford, Oxford University Press, 1: 182–206.
- ELDREDGE, N., PIEVANI, T., SERRELLI, E. TEMKIN, I. (2016). *Evolutionary Theory: A Hierarchical Perspective*. Chicago, University of Chicago Press.
- ERESHEFSKY, M., PEDROSO, M. (2013). “Biological individuality: the case of biofilms”. *Biology & Philosophy* 28: 331-349.
- ERESHEFSKY, M (1994). “Some Problems with the Linnaean Hierarchy”. *Philosophy of Science* 61(2): 186-20.
- ERESHEFSKY, M., PEDROSO, M. (2015). “Rethinking evolutionary individuality”. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112(30): 10126-10132.
- EWIN, D.H., DAVIDSON, E.H. (2009). “The evolution of hierarchical gene regulatory networks”. *Nature Reviews Genetics* 10: 141–148.
- FEARON, E.R., VOGELSTEIN, B. (1990). “Genetic model for colorectal tumorigenesis”. *Cell* 61: 759-767.
- FEATHERSTON, J., DURAND, P.M. (2011). “Cooperation and conflict in cancer: An evolutionary perspective”. *South African Journal of Science* 108 (9-10): 1-5.
- FÉLIX, M.A., WAGNER A. (2008). “Robustness and evolution: concepts, insights and

- challenges from a developmental model system”. *Heredity* 100(2): 132-40.
- FIALKOW, P.J. (1976). “Clonal Origin of Human Tumors”. *Biochimica et Biophysica Acta* 458: 283-321.
- FISHER, R. A. (1930). *The Genetical Theory of Natural Selection*. Oxford: Clarendon Press.
- FISHER, R. A. (1954). “Retrospect of the criticisms of the theory of natural selection”. J. S. Huxley, A.C. Hardy, E.B. Ford (eds.). *Evolution as a Process*. London, Alien & Unwin: 84–98.
- FOLSE 3RD, H. J., ROUGHGARDEN J. (2010). “What is an individual organism? A multilevel selection perspective”. *The Quarterly review of biology* 85(4): 447-472.
- FONTANA, W., L. BUSS (2006). “The Barrier of Objects: From Dynamical Systems to Bounded Organizations”. J. Casti, A. Karlqvist (eds.). *Boundaries and Barriers*. Reading (MA), Addison-Wesley: 56–116.
- GALLI, R. ET AL (2013). “Toll-like receptor 3 (TLR3) activation induces microRNA-dependent reexpression of functional RAR β and tumor regression”. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110 (24): 9812–9817.
- GARDNER, A. (2009). “Adaptation as organism design”. *Biology Letters* 5(6): 861–864.
- GARDNER, A., GRAFEN A. (2009). “Capturing the superorganism: a formal theory of group adaptation”. *Journal of Evolutionary Biology* 22 (4): 659–671.
- GARDNER, A. (2015). “The genetical theory of multilevel selection”. *Journal of Evolutionary Biology* 28: 305-319.
- GAYON, J. (2008). “Les espèces et les taxons monophylétiques sont-ils des individus?”. P. Ludwig, T. Pradeu (eds.). *L’individu: Perspectives contemporaines*. Paris, Vrin: 127-150.
- GERLINGER, M. ET AL. (2012). “Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregional sequencing”. *The New England Journal of Medicine* 366(10): 883-892.
- GERMAIN, P.-L. (2012). “Cancer cells and adaptive explanations”. *Biology and Philosophy* 27(6): 785-810.
- GERMAIN, P.-L., LAPLANE, L. (2017). “Metastasis as supra-cellular selection? A reply to Lean and Plutynski”. *Biology and Philosophy* 32: 281-287.
- GHISELIN, M. (1975). “A Radical Solution to the Species Problem”. *Systematic Zoology* 23: 536-544.
- GIBSON, A.H., KWAPICH, C.L., LANG, M. (2013). “The Roots of Multilevel Selection:

Concepts of Biological Individuality in the Early Twentieth Century”. *History and Philosophy of the Life Sciences* 35(4): 505-532.

GILBERT S.F., SAPP J., TAUBER A.I. (2012). “A Symbiotic View of Life: We Have Never Been Individuals”. *The Quarterly Review of Biology* (87)4: 325-341.

GODFREY-SMITH, P. (1994). “A Modern History Theory of Functions”. *Noûs* (28)3: 344-362.

GODFREY-SMITH, P. (2000). “The Replicator in Retrospect”. *Biology and Philosophy* 15: 403-423.

GODFREY-SMITH, P. (2001). “Three Kinds of Adaptationism”. S. H. Orzack, E. Sober (eds.). Cambridge (UK), Cambridge University Press: 335-357.

GODFREY-SMITH, P. (2006). “Local Interaction, Multilevel Selection, and Evolutionary Transitions”. *Biological Theory* 1(4): 372–380.

GODFREY-SMITH, P. (2006). “Theories and Models in Metaphysics”. *The Harvard Review of Philosophy* 14: 4–19.

GODFREY-SMITH, P. (2007). “Conditions for Evolution by Natural Selection”. *Journal of Philosophy* 104: 489-516.

GODFREY-SMITH P. (2008). “Varieties of Population Structure and the Levels of Selection”. *British Journal for the Philosophy of Science* 59: 25–50.

GODFREY-SMITH P. (2009). *Darwinian Populations and Natural Selection*. Oxford University Press.

GODFREY-SMITH, P. (2011). *The Evolution of the Individual*. Lakatos Award Lecture.

GODFREY-SMITH, P. (2011). “Darwinian Populations and the Transitions in Individuality”. B. Calcott, K. Sterelny (eds.). *The Major Transitions in Evolution Revisited*. Cambridge (MA), MIT Press: 65-82.

GODFREY-SMITH, P. (2011). “Agents and Acacias: Replies to Dennett, Sterelny, and Queller”. *Biology and Philosophy* 26: 501-515.

GODFREY-SMITH, P. (2013). “Darwinian Individuals”. F. Bouchard, P. Huneman (eds.). *From Groups to Individuals: Evolution and Emerging Individuality*. Cambridge (MA), MIT Press: 17-36.

GÓMEZ-ACEVEDO, S., RICO-ARCE, L., DELGADO-SALINAS, A., MAGALLÓN, S., EGUIARTE, L.E. (2010). “Neotropical mutualism between Acacia and Pseudomyrmex: Phylogeny and divergence times”. *Molecular Phylogenetics and Evolution* 56: 393–408.

GOODNIGHT, C.J. (2013). “Defining the Individual”. F. Bouchard, P. Huneman (eds.). *From Groups to Individuals: Evolution and Emerging Individuality*. Cambridge (MA),

MIT Press: 37-54.

GOULD, S. J., ELDREDGE, N. (1977). "Punctuated equilibria: The tempo and mode of evolution reconsidered". *Paleobiology* 3: 115–151.

GOULD, S. J., LEWONTIN, R. C. (1982). "The Spandrels of San Marco and Panglossian Paradigm: A Critic of the Adaptationist Program". *Science* 216: 581-598.

GOULD, S. J. (1982). "Darwinism and the Expansion of Evolutionary Theory". *Science* 216: 380-387.

GOULD, S.J., LLOYD, E., (1999). "Individuality and Adaptation Across Levels of Selection: How Shall We Name and Generalize the Unit of Darwinism?". *Proceedings of the National Academy of Science of the USA* 96(21): 11904-11909.

GOULD, S.J., (2002). *The Structure of Evolutionary Theory*. Cambridge (MA), Belknap Press.

GOULD, S.J., VRBA E.S. (1982). "Exaptation. A missing term in the science of form". *Paleobiology* 8: 4- 15. Tr. it. a cura di T. Pievani. *Exaptation. Il bricolage dell'evoluzione*. Torino, Bollati Boringhieri Editore, 2008.

GRAFEN, A. (1979). "The hawk–dove game played between relatives". *Animal Behaviour* 27 (3); 905-907.

GRIESEMER, J. (2000). "The Units of Evolutionary Transition". *Selection* 1: 67–80.

GRIESEMER, J. (2014). "Reproduction and scaffolded developmental processes: an integrated evolutionary perspective". A. Minelli, T. Pradeu (eds.). *Towards a Theory of Development*. Oxford, Oxford University Press.

GRIFFITHS, P.E. (2009). "In What Sense Does 'nothing in Biology Make Sense except in the Light of Evolution'?" *Acta Biotheoretica* 57(1–2): 11–32.

GRIFFITHS, P.E. (2016). "Proximate and Ultimate Information in Biology." M. Couch, J. Pfeiffer (eds.). *Festschrift for Philip Kitcher*. New York and Oxford, Oxford University Press.

GRIFFITHS, P.E., STOTZ, K. (2013). *Genetics and Philosophy*. Cambridge: Cambridge University Press.

GROSBERG, R.K., STRATHMANN, R.R. (2007). "The Evolution of Multicellularity: A Minor Major Transition?". *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics* 38: 621-654.

HABER, M. (2008). "Evolution and the Levels of Selection by Samir Okasha". *Mind* 117(468): 1116-1119.

HABER, M. (2013). "Colonies Are Individuals: Revisiting the Superorganism Revival".

- F. Bouchard, P. Huneman (eds.). *From Groups to Individuals: Perspectives on Biological Associations and Emerging Individuality*. Cambridge (MA), MIT Press: 195-218.
- HALBERG, R.B., DOVE, W.F. (2007). "Polyclonal Tumors in the Mammalian Intestine". *Cell Cycle* 6(1): 44-51.
- HAMILTON, W. D. (1963). "The Evolution of Altruistic Behaviour". *The American Naturalist* 97(896): 354-356.
- HANAHAN, D., WEINBERG, R.A. (2000). "The hallmarks of Cancer". *Cell* 100(1): 57-70.
- HANAHAN, D., WEINBERG, R.A. (2011). "Hallmarks of Cancer: The Next Generation". *Cell* 144(5): 646-74.
- HEIDEN, M.G.V. (2010). "Evidence for an Alternative Glycolytic Pathway in Rapidly Proliferating Cells". *Science* 329(5998): 1492-1499.
- HEIL, M., BARAJAS-BARRON, A., ORONA-TAMAYO, D., WHIELSCH, N., SVATOS, A. (2014). "Partner manipulation stabilizes a horizontally transmitted mutualism". *Ecology Letters*: 185-192.
- HEPPNER, G.E. (1984). "Tumor Heterogeneity". *Cancer Research* 44: 2259-2265.
- HOLLAND, J.H: (1992). *Adaptation in Natural and Artificial Systems: An Introductory Analysis With Applications to Biology, Control, and Artificial Intelligence*, Bradford Books.
- HUCKLENBROICH, P. (1984). "System and Disease: On the fundamental problem of theoretical pathology". *Theoretical Medicine* 5: 307-323.
- HULL, D.L. (1978). "A Matter of Individuality". *Philosophy of Science* 45: 335-360.
- HULL, D.L. (1980). "Individuality and selection". *Annual Review of Ecology and Systematics* 11: 311-332.
- HULL, D.L. (1992). "Individual". E.F. Keller, E. Lloyd (eds.). *Keywords in Evolutionary Biology*. Cambridge (MA), Harvard University Press.
- HULL, D.L. (2001). "Replicators and interactors". D.L. Hull (ed.). *Science and Selection*. Cambridge (UK), Cambridge University Press: 3-32.
- HULL, D.L., RUSE M. (2008). *The Cambridge companion to the philosophy of biology*. Cambridge University Press.
- HUNEMAN, P., WOLFE, C. (2010). "The concept of organism: historical philosophical, scientific perspectives". *History and Philosophy of the Life Sciences* 32(2-3): 147-54.
- HUNEMAN, P. (2010). "Assessing the prospects for a return of organisms in evolutionary biology". *History and philosophy of life sciences* 2 (2/3): 341-372.

- HUNEMAN, P. (2011). "Evolutionary explanation". W. Dubitzky, O. Wolkenhauer, K. Cho, H. Yokota (eds.). *Encyclopedia of systems biology*. Dordrecht, Springer.
- HUNEMAN, P. (2012). "Natural selection: a case for the counterfactual approach". *Erkenntnis* 76: 171-194.
- HUNEMAN, P. (2013). "Emergence computationnelle, causalité et objectivité : éléments d'une approche théorique alternative.". F. Varenne, M. Silberstein (eds.). *Modéliser et simuler*. Paris, Matériologiques : 57-276.
- HUNEMAN, P. (2014). "Individuality as a Theoretical Scheme. I. Formal and Material Concepts of Individuality". *Biological Theory* 9(3): 361-373.
- HUNEMAN, P. (2014). "Individuality as a Theoretical Scheme. II. About the Weak Individuality of Organisms and Ecosystems". *Biological Theory* 9(3): 374-381.
- HUNEMAN, P. (2014). "Formal Darwinism as a tool for understanding the status of organisms in evolutionary biology". *Biology and Philosophy* 29: 271-279.
- HUNEMAN, P. (2014). "Mapping an expanding territory: computer simulations in evolutionary biology". *History and philosophy of life sciences* 36 (1): 60-89.
- HUXLEY, J.S. (1942). *Evolution: The Modern Synthesis*. London, Allen & Unwin.
- ISHIGURO, H. (1998). "Unity without simplicity". *Monist* 81: 534-552.
- JACOB, F. (1981). *Le Jeu des Possible*. Paris, Fayard.
- JAIN, R., RIVERA, M.C., LAKE, J.A. (1999). "Horizontal gene transfer among genomes: The complexity hypothesis". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 96: 3801–3806.
- JANZEN, D.H. (1966). "Coevolution of Mutualism Between Ants and Acacias in Central America". *Evolution* 20(3): 249-275.
- JANZEN, D.H. (1977). "What Are Dandelions and Aphids?". *The American Naturalist* 111(979): 586-589.
- KAISER, M. A. (2011). "The Limits of Reductionism in the Life Sciences". *History and Philosophy of the Life Sciences* 33: 453-476.
- KANT, I. (1790). *Kritik der Urteilskraft*. Tr. it. a cura di A. Gargiulo, *Critica del Giudizio*, Roma-Bari, Laterza, 1997.
- KERR, B., GODFREY-SMITH, P. (2002). "Individualist and Multi-level Perspectives on Selection in Structured Populations". *Biology and Philosophy* 17: 477–517.
- KIM, J. (1999). "Making sense of emergence". *Philosophical Studies: An International Journal for Philosophy in the Analytic Tradition* 95: 3-36.
- KITANO, H. (2004). "Biological Robustness". *Nature* 5: 826-838.

- KITCHER, P. (1993). "Function and Design". *Midwest Studies In Philosophy* 18(1): 379-397.
- KROHS, U. (2009). "Functions as Based on a Concept of General Design". *Synthese* 166(1): 69-90.
- LADYMAN, J. (2012). "Science, metaphysics and method". *Philosophical Studies* 160: 31–51.
- LANE, S.W. WILLIAMS, D.A., WATT, F.M (2014). "Modulating the stem cell niche for tissue regeneration". *Nature Biotechnology* 32(8): 795-803.
- LAMARCK, J.-B. (1802). *Recherches sur l'organisation des corps vivants*. Paris, Fayard, 1986.
- LAMARCK, J.-B. (1809). *Philosophie zoologique*. Paris, GF-Flammarion, 1994.
- LAMARCK, J.-B. (1815-1822). *Histoire naturelle des animaux sans vertèbres, présentant les caractères généraux et particuliers de ces animaux, leur distribution, leurs classes, leurs familles, leurs genres, et la citation des principales espèces qui s'y rapportent*. Paris, Déterville.
- LAPLANE, L. (2015). *Stem cell epistemological issues*. Charbord, Pierre; Durand, Charles. *Stem cell biology and regenerative medicine*, River Publishers: 693-712.
- LAVEN, A. (2003). Apoptosis-an introduction. *Bioessays*. 25(9): 888-96.
- LEAN, C., PLUTYNSKI, A. (2016). "The evolution of failure: explaining cancer as an evolutionary process". *Biology & Philosophy* 31(1): 39-57.
- LEIBNIZ, G.W. (1765). *Œuvres philosophiques, latines et françaises, de feu M. de Leibnitz*. M. Rud (ed.). Amsterdam et Leipzig, J. Schreuder.
- LEIBNIZ, G.W. (1866). *Œuvres philosophiques de Leibniz*. M. Janet (ed.). Paris, Ladrance.
- LEIBNIZ, G.W. (1952). *Lettres de Leibniz à Arnauld d'après un manuscrit inédit*. Geneviève Lewis (ed.). Paris, Presses Universitaires de France.
- LEWONTIN, R. (1970). "The Units of Selection". *Annual Review of Ecology and Systematics* 1: 1- 18.
- LEWONTIN, R. (1983). "The Organism as the Subject and Object of Evolution". *Scientia* 118: 63-82.
- LEWONTIN, R. (1998). *The triple helix: gene, organism, environment*, Harvard University Press; tr. it a cura di B. Tortorella. *Gene, organismo, ambiente*. Roma-Bari, Laterza.
- LI, J., BROWNING, S., MAHAL, S.P., OELSCHLEGEL, A.M., WEISMANN,C. (2010).

- “Darwinian evolution of prions in cell culture”. *Science* 12;327(5967): 869–872.
- LIEBERMAN, B.S, VRBA, E.S. (1995). “Hierarchy theory, selection, and sorting”. *Bioscience* 45(6): 394- 400.
- LLOYD, E. (2012). “Units and Levels of Selection”. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (<http://plato.stanford.edu/archives/win2012/entries/selection-units>).
- LOVE, A. (2006). “Evolutionary morphology and evo-devo: Hierarchy and novelty”. *Theory in Biosciences* 124: 317-333
- LOVE, A. (2015). “Conceptual change and evolutionary developmental biology”. A. Love (ed.). *Conceptual change in biology: Scientific and philosophical perspectives on evolution and development*. Dordrecht, Springer Science+Business Media: 1–54.
- LOVE, A.C., BRIGANDT, I. (2017). “Philosophical dimensions of individuality”. L.K. Nyhart, S. Lidgard (eds.). *E Pluribus Unum: Integrating Scientific, Philosophical, and Historical Perspectives on Biological Individuality*. Chicago, University of Chicago Press.
- LOWE, E.J. (2003). “Individuation”. M.J. Loux, D.W Zimmerman (eds.). *The Oxford Handbook of Metaphysics*. Oxford, Oxford University Press: 75-95.
- MADSEN, J.S., BURMØLLE, M., HANSEN, L.H., SØRENSEN, S.J. (2012). “The interconnection between biofilm formation and horizontal gene transfer”. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 65: 183-195.
- MAEHLE, A.-H. (2011). “Ambiguous cells: the emergence of the stem cell concept in the nineteenth and twentieth centuries”. *The Royal Society Journal of the History of Science* 65: 359-378.
- MARGULIS, L. (1970). *Origin of Eukaryotic Cells*. New Haven, Yale University Press.
- MAYNARD SMITH, J., SZATHMÁRY, E. (1995): *The Major Transitions in Evolution*. Oxford, Oxford University Press.
- MAYR, E. (1942). *Systematics and the Origin of Species from the Viewpoint of a Zoologist*. Cambridge (MA), Harvard University Press.
- MAYR, E. (1961). “Cause and effect in biology”. *Science* 134 (3489): 1501—1506.
- MAYR, E. (1982). *The Growth of Biological Thought. Diversity, Evolution, and Inheritance*. Cambridge (MA), Harvard University Press.
- MAYR, E. (1988). *Toward a New Philosophy of Biology: Observations of an Evolutionist*. Cambridge (MA), Harvard University Press.
- MAYR, E. (1997). “The objects of selection”. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94: 2091-2094.

- MAYR, E. (2000). "The species concept". Q.D. Wheeler, R. Meier (eds.). *Species Concepts and Phylogenetic Theory: A Debate*. New York, Columbia University Press: 17-29.
- MAYR, E. (2004). *What makes biology unique. Considerations on the Autonomy of a Scientific Discipline*. Cambridge (UK), Cambridge University Press. Tr. it. a cura di C. Serra. *L'unicità della biologia. Sull'autonomia di una disciplina scientifica*. Milano, Raffaello Cortina editore, 2005.
- MC CLAMROCK, R. (1995). "Screening off and the levels of selection". *Erkenntnis* 42: 107-112.
- MCGRANAHAN, N., SWANTON, C. (2017). "Clonal Heterogeneity and Tumor Evolution: Past, Present, and the Future". *Cell* 168: 613-628.
- MCLAUGHLIN, P. (2001). *What Functions Explain. Functional Explanation and Self-Reproducing Systems*. Cambridge and New York, Cambridge University Press.
- MC SHEA, D.W. (2002). "A complexity drain of cells in the evolution of multicellularity". *Evolution* 56(3): 441-452.
- MICHOD, R.E. (1999). *Darwinian Dynamics: Evolutionary Transitions in Fitness and Individuality*. Princeton, Princeton University Press.
- MICHOD, R., ROZE, D. (2001). "Cooperation and Conflict in the Evolution of Multicellularity". *Heredity* 81: 1-7.
- MICHOD, R., NEDELUCU, A. (2003). "On the Reorganization of Fitness During Evolutionary Transitions in Individuality". *Integrative and Comparative Biology* 43: 64-73.
- MICHOD, R., NEDELUCU, A., ROZE, D. (2003). "Cooperation and Conflict in the Evolution of Individuality. IV. Conflict Mediation and Evolvability in *Volvox carteri*". *BioSystems* 69: 95-114.
- MICHOD, R.E. (2005). "On the Transfer of Fitness from the Cell to the Multicellular Organism". *Biology and Philosophy* 20: 967-987.
- MICHOD, R.E. (2007). "Evolution of individuality during the transition from unicellular to multicellular life". *Proceeding of the National Academy of Sciences* 104: 8613-8618.
- MICHOD, R., ROZE, D. (2001). "A Multi-level Selection Theory of Evolutionary Transitions in Individuality". *Artificial Life 7 Workshop Proceedings*.
- MILLIKAN, R.G. (1989). "In Defense of Proper Functions". *Philosophy of Science* 56(2): 288-302.
- MILLIKAN R.G. (2002). "Biofunctions: two paradigms". R. Cummins, A. Ariew, M.

- Perlman (eds.). *Functions new readings in the philosophy of psychology and biology*. Oxford, Oxford University Press: 113–143.
- MINELLI, A. (1998). “Molecules, developmental modules, and phenotypes: A combinatorial approach to homology”. *Molecular Phylogenetics and Evolution* 9(3): 340–347.
- MINELLI, A. (2013). Individuals, hierarchies and the levels of selection: A chapter in Stephen J. Gould’s *Evolutionary Theory*. G.A. Danieli, A. Minelli, T. Pievani (eds.). *Stephen J. Gould The Scientific Legacy*. Milan, Springer: 75–83.
- MINTZ, B., ILLMENSEE, K. (1975). “Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinoma cells”. *Proc Natl Acad Sci USA* 72: 3585-3589.
- MITCHELL, S.D. (2003). *Biological Complexity and Integrative Pluralism*. New York, Cambridge University Press.
- MITCHELL, S.D. (2009). *Unsimple Truths: Science, Complexity and Policy*. Chicago, University of Chicago Press.
- MOSSIO, M., SABORIDO, C., MORENO, A. (2009). “An Organizational Account of Biological Functions”. *European Journal of Philosophy of Science* 60(4): 813-841.
- MORENO, A., MOSSIO, M. (2010). “Organisational Closure in Biological”. *History and Philosophy of the Life Sciences* 32 (2/3): 269-288.
- MONTÉVIL, M., MOSSIO, M. (2015). “Biological organisation as closure of constraints”. *Journal of Theoretical Biology* 372: 179-191.
- NACHTOMY, O. (2007). “Leibnizian on Nested Individuals”. *British Journal for the History of Philosophy* 15(4): 709-728.
- NACHTOMY, O., SHAVIT, A., SMITH, J. (2002). “Leibnizian Organisms, Nested Individuals, and Units of Selection”. *Theory in Biosciences* 121: 205-230.
- NACHTOMY, O. (2011). “Leibniz on Artificial and Natural Machines: Or What It Means to Remain a Machine to the Least of Its Parts”. J.E.H. Smith, O. Nachtomy (eds.). *Machines of Nature and Corporeal Substances in Leibniz*. Dordrecht, Springer.
- NAGEL, E. (1961). *The structure of science*. London, Routledge & Kegan Paul.
- NEANDER, K. (1991). “The teleological notion of ‘function’”. *Australasian Journal of Philosophy* 69(4): 454 – 468.
- NEWMAN, S.A. (2003). “Hierarchy”. B.K. Hall, W.M. Olson (eds.). *Keywords and concepts in evolutionary developmental biology*. Cambridge (MA), Harvard University Press: 169–174.
- NOBLE, R., KALTZ, O., HOCHBERG, M.E. (2015). “Peto’s paradox and human cancers”.

- Philosophical Transactions of the Royal Society B* 370: 1-9.
- NOWAK, M.A. (2006). “Five Rules for the Evolution of Cooperation”. *Science* 314: 1560-1563.
- NOWELL, P.C. (1976). “The clonal evolution of tumor cell populations”. *Science* 194: 23–28.
- OKASHA, S. (2001). “Why won't the group selection controversy go away?”. *British Journal of Philosophy of Science* 52: 25-50.
- OKASHA, S. (2004). “Multi-level Selection and the Major Transitions in Evolution”. *Philosophy of Science Assoc. 19th Biennial Meeting - PSA2004: Contributed Papers*: 1013-1025.
- OKASHA, S. (2006). *Evolution and the Levels of Selection*. Oxford, Oxford University Press.
- OKASHA, S. (2010). “The Levels of Selection Debate: Philosophical Issues”. A. Rosenberg, R. Arp (eds.). *Philosophy of biology. An anthology*. Malden (MA), Wiley-Blackwell.
- OKASHA, S. (2011). “Biological ontology and Hierarchical Organization: A Defense of Rank Freedom”. R. Calcott, K. Sterenly (eds.). *The Major Transitions in Evolution Revisited*. Cambridge (MA), MIT Press: 53-64.
- OKASHA, S. (2013). “Biological Altruism”. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (<http://plato.stanford.edu/archives/fall2013/entries/altruism-biological/>).
- O'MALLEY, M.A., DUPRÉ, J. (2007). “Size doesn't matter: towards a more inclusive philosophy of biology”. *Biology & Philosophy* 22 (2): 155-191.
- OPPENHEIM, P. e PUTNAM, H. (1958). “Unity of Science as a Working Hypothesis”. *Minnesota Studies in the Philosophy of Science* 2: 3-36.
- ORELLANA, M.V., PANG, W.L., DURAND, P.M., WHITEHEAD, K., BALIGA, N.S. (2013). “A Role for Programmed Cell Death in the Microbial Loop”. *PLOS ONE* 8(5): 1-12.
- PAGE, R.E. JR, MITCHELL, S.D. (1991). “Self organization and adaptation in insect societies”. *Biological Complexity and Integrative Pluralism*. Cambridge (UK), Cambridge University Press.
- PATTABIRAMAN, D.R., WEINBERG, R.A. (2014). “Tackling the cancer stem cells: what challenges do they pose?”. *Nature Reviews Drug Discovery* 13(7): 497–512.
- PATTEE, H.H. (1970). “The problem of biological hierarchy”. C.H. Waddington (ed.). *Towards a Theoretical Biology*. Edinburgh, Edinburgh University Press: 117–136.

- PEPPER, J.W., HERRON, M.D. (2008). "Does biology need an organism concept?". *Biological Reviews*; 83(4): 621–627.
- PIERCE, G.B., NAKANE, P.K., MARTINEZ-HERNANDEZ, A., WARD, J.M. (1977). "Ultrastructural comparison of differentiation of stem cells of murine adenocarcinomas of colon and breast with their normal counterparts". *Journal of the National Cancer Institute* 58(5):1329-45.
- POTOCHNIK, A., MCGILL, B. (2012). "The Limitations of Hierarchical Organization". *Philosophy of Science* 79(1): 120-140.
- POWELL, A., DUPRÉ, J. (2009). "From molecules to systems: the importance of looking both ways". *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 40: 55–64.
- PRADEU, T. (2008). "Qu'est-ce qu'un individu biologique?". P. Ludwig, T. Pradeu (eds.). *L'individu: Perspectives contemporaines*. Paris, Vrin: 97-125.
- PRADEU, T. (2009). *Les Limites du soi: Immunologie et identité biologique*. Montréal, Les Presses Universitaires de Montréal & Vrin.
- PRADEU, T. (2009). "La mosaïque du soi: le chimères en immunologie". *Bulletin d'Histoire et d'épistémologie des Sciences de la vie* 16(1) : 19-27 .
- PRADEU, T. (2010). "What is an organism? An immunological answer". *History and Philosophy of the Life Sciences* 32: 247-268.
- PRADEU, T. (2011). "A Mixed Self: The Role of Symbiosis in Development". *Biological Theory* 6(1): 80-88.
- PRADEU, T. (2011). "Philosophie de la biologie". A. Barberousse, D. Bonnay, M. Cozic (eds.). *Précis de philosophie des sciences*. Paris, Vuibert : 378-403.
- PRIGOGINE, I., NICOLIS, G. (1977). *Self-Organization in Non-Equilibrium Systems*. New York, John Wiley & Sons. Tr. it. a cura di A.M. Liquori. *Le strutture dissipative*. Firenze, G.C. Sansoni Editore Nuova S.p.A., 1982.
- PROCHNIK, S.E. et al (2010). "Genomic Analysis of Organismal Complexity in the Multicellular Green Alga *Volvox carter*i". *Science* 329: 223-226.
- RAMALHO-SANTOS, M., WILLENBRING, H. (2007). "On the Origin of the Term "Stem Cell"". *Cell Stem Cell* 1(1): 35-38.
- QUELLER, D. C. (1997). "Cooperators since Life Began". *Quarterly Review of Biology* 72: 184–188.

- QUELLER, D.C, STRASSMANN, J.E (2009). “Beyond society: the evolution of organismality”. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 364 (1533): 3143-3155.
- QUINE, W. V. O. (1964). *From a Logical Point of View*. Cambridge (MA), Harvard University Press.
- RAINEY, P.B. (2007). “Unity from conflict”. *Nature* 446: 616.
- RATCLIFF, W. C., DENISON, R. F., BORRELLO, M., TRAVISANO, M. (2012). “Experimental evolution of multicellularity”. *Proceedings of The National Academy of Sciences* 109(5): 1595-1600.
- REBOLLEDA-GOMEZ, M., RATCLIFF, W., TRAVISANO, M. (2012). “Adaptation and Divergence during Experimental Evolution of Multicellular *Saccharomyces cerevisiae*”. *Artificial Life* 13: 99–104.
- REEVE, H.K., HÖLLDOBLER, B. (2007). “The emergence of a superorganism through intergroup competition”. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104: 9736-9740.
- REID, R.G.B. (1985). *Evolutionary Theory: The Unfinished Synthesis*. London, Croom Helm Ltd.
- RESCHER, N. (1967). *The Philosophy of Leibniz*. Englewood Cliffs (NJ), Prentice-Hall.
- REYDON, T. (2005). “On the Nature of the Species Problem and the Four Meanings of 'Species'”. *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 36: 135-158.
- ROSENBERG, A. (2001). “Reductionism in a Historical Science”. *Philosophy of Science* 68(2): 135-163.
- ROSSELLÓ-MORA, R., KÄPFER, P. (2004). “Defining microbial diversity: the species concept for prokaryotic and eukaryotic microorganisms”. A.T. Bull (ed.). *Microbial Diversity and Bioprospecting*. Washington (DC), ASM Press.
- ROUSSOS, E.T., CONDEELIS, J.S., PATSIALOU, A. (2011). “Chemotaxis in cancer”. *Nature Reviews Cancer* 11(8): 573–587.
- ROZHOK, A.I., DEGREGORI, J. (2015). “Toward an evolutionary model of cancer: Considering the mechanisms that govern the fate of somatic mutations”. *Proceedings of The National Academy of Sciences* 112(29): 8914-8921.
- SALTHER, S.N. (2012). “Hierarchical Structures”. *Axiomathes* 22(3): 355 – 383.
- SCHAFFER, J. (2015). “Monism”. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (<http://plato.stanford.edu/archives/sum2015/entries/monism/>).

- SCHEEL, C., WEINBERG, R.A. (2011). “Phenotypic Plasticity and Epithelial-Mesenchymal Transitions in Cancer - and Normal Stem Cells?”. *International Journal of Cancer* 129(10): 2310–2314.
- SCHOENAUER, M. (2009) “Les algorithmes évolutionnaires”. T. Heams, P. Huneman, G. Lecointre, M. Silberstein (eds.). *Les Mondes Darwiniens. L'évolution de l'évolution*. Paris, Editions Matériologiques: 907-927.
- SELLARS, W. (1963). *Science, Perception and Reality*. London, Routledge & Kegan Paul Ltd.
- SCHWARTZ, P.H. (2007). “Defining dysfunction: natural selection, design, and drawing a line”. *Philosophy of Science* 74(3): 364-385.
- SHIPITSIN, M., POLYAK, K. (2008). “The cancer stem cell hypothesis: in search of definitions, markers, and relevance”. *Laboratory Investigation* 88(5): 459–463.
- SILBERSTEIN, M. (2002). “The Varieties of Reductionism: Ontological and Epistemological”. P. Machamer, M. Silberstein (eds.). *The Blackwell Guide to the Philosophy of Science*. Oxford, Blackweel Publishers Inc.
- SIMON, H.A. (1962). “The Architecture of Complexity”. *Proceedings of the American Philosophical Society* 106(6): 467-482.
- SIMON, H.A. (1977). *Models of discovery: and other topics in the methods of science*. Boston, D. Reidel Pub. Co.
- SMITHERS D.W. (1962). “Cancer. An Attack on Cytologism”. *Lancet* 279(7228): 493-499.
- SOBER, E. (1982). “The Modern Synthesis: Its Scope and Limits”. *Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science* 2: 314-321.
- SOBER, E., WILSON, D. S. (1994). “A Critical Review of Philosophical Work on the Units of Selection Problem”. *Philosophy of Science* 61(4): 534-555.
- SOBER, E., WILSON, D.S. (1998). *Unto Others: The Evolution and Psychology of Unselfish Behavior*. Cambridge (MA), Harvard University Press.
- SOBER, E. (2008). “Review: A Philosopher Looks at the Units of Selection”. *BioScience* 58(1): 78-79.
- SONNENSCHN, C., SOTO, A.M. (1999). *The Society of Cells. Cancer and Control of Cell Proliferation*. Dordrecht, Springer.
- SONNENSCHN, C., SOTO, A.M. (2000). “Somatic Mutation Theory of Carcinogenesis: Why It Should Be Dropped and Replaced”. *Molecular Carcinogenesis* 29: 205-211.

- SONNENSCHNEIN, C., SOTO, A.M. (2000). “The somatic mutation theory of cancer: growing problems with the paradigm?”. *BioEssays* 26: 1097–1107.
- SOTO, A.M, MAFFINI, M.V., SONNENSCHNEIN, C. (2008). “Neoplasia as development gone awry: the role of endocrine disruptors”. *International Journal of Andrology* 31(2): 288-293.
- SOYER, O.S., O’MALLEY, M.A. (2013). “Evolutionary systems biology: What it is and why it matters”. *BioEssays* 35(8): 696–705.
- STARR, C., EVERS, C.A., STARR L. (2014). *Biology: Concepts and Applications*. Brooks/Cole Pub Co. (9th ed.).
- STERELNY, K., GRIFFITHS, P. (1999). *Sex and Death: an Introduction to the Philosophy of Biology*. Chicago, Chicago University Press.
- STERNER, B. (2015) “Pathways to pluralism about biological individuality”. *Biology and Philosophy* 30(5): 609-628.
- STRAWSON, P.F. (1959). *Individuals: an Essay in Descriptive Metaphysics*. London, Routledge & Kegan Paul Ltd.
- STROHMAN, R.C. (1997). “The coming Kuhnian revolution in biology”. *Nature Biotechnology* 15: 194-200.
- SZATHMÁRY, E. (2015). “Toward major evolutionary transitions theory 2.0”. *Proceedings of The National Academy of Sciences* 112(33): 10104-10111.
- TAUBER, A. (2015). “The Biological Notion of Self and Non-self”. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* <http://plato.stanford.edu/archives/sum2015/entries/biology-self>).
- TËMKIN, I., ELDRIDGE, N. (2014). “Networks and hierarchies: Approaching complexity in evolutionary theory”. E. Serrelli, N. Gontier (eds.). *Macroevolution: Explanation, interpretation, evidence*. Berlin, Springer: 183–226.
- TËMKIN, I., SERRELLI, E. (2016). “Information and Energy in Biological Hierarchical Systems”. N. Eldredge, T. Pievani, E. Serrelli, I. Tëmkin (eds.). *Evolutionary Theory: A Hierarchical Perspective* (pp. 127-133). Chicago, University of Chicago Press: 127-133.
- TURNER, S., MARAIS, E., VINTE, M., MUDENGI, A., PARK, W. (2006) “Termites, water and soil”. *Agricola* 16: 40–45.
- TURNER, J.S. (2000). *The Extended Organism: The Physiology of Animal-Built Structures*. Cambridge (MA), Harvard University.

- TURNER, J.S. (2000). “Architecture and morphogenesis in the mound of *Macrotermes michaelseni* (Sjöstedt) (Isoptera: Termitidae, Macrotermitinae) in northern Namibia”. *Cimbebasia* 16: 143-175.
- VALENTINE, J.W. (2003). “Architectures of biological complexity”. *Integrative and Comparative Biology* 43(1): 99–103.
- VN CLEVE, J., WEISSMAN, D.B. (2015). “Measuring ruggedness in fitness landscape”. *Proceedings of The National Academy of Sciences* 112(2): 7354-7346.
- VINEIS, P. SCHATZKIN, A. POTTER, J.D. (2010). “Models of carcinogenesis: an overview”. *Carcinogenesis* 31(10): 1703–1709.
- VOGELSTEIN, B., KINZLER, K.W. (2004). “Cancer genes and the pathways they control”. *Nature Medicine* 10: 789-799.
- VRBA, E.S., GOULD, S.J. (1986). “The hierarchical expansion of sorting and selection: Sorting and selection cannot be equated”. *Paleobiology* 12: 217–228.
- WADDINGTON, C.H. (1956). “The genetic assimilation of the bithorax phenotype”. *Evolution* 10: 1-13.
- WAGNER, A. (2012). “The role of robustness in phenotypic adaptation and innovation”. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 279(1732): 1249–1258.
- WAKEFIELD, J.C. (1992). “The Concept of Mental Disorder: On the Boundary between Biological Facts and Social Values”. *American Psychologist* 47: 373-388.
- WALKER, S.I., DAVIES, P.C.W. (2013). “The algorithmic origins of life”. *Journal of the Royal Society Interface* 10: 1-9.
- WALSH, D.M. (1996). “Fitness and Function”. *The British Journal for the Philosophy of Science* 47(4): 553-574.
- WALSH, D.M., LEWENS, T., ARIEW, A. (2002). “The trials of life”. *Philosophy of Science* 69: 452–473.
- WALSH, D.M. (2000). “Chasing Shadows: Natural Selection and Adaptation”. *Studies in the History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 31: 135-153.
- WALSH, D.M. (2006). “Evolutionary essentialism”. *British Journal for the Philosophy of Science* 57 (2): 425-448.
- WATERS, K. (2013). “Molecular Genetics”. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (<http://plato.stanford.edu/archives/fall2013/entries/molecular-genetics>).
- WATSON, J.D., CRICK, F.H.C. (1953). “Molecular structure of Nucleic Acid. A structure for Deoxyribose Nucleic Acid”. *Nature* 171: 737–738

- WEINBERG, R.A. (1998). *One Renegade Cell. The Quest for the Origins of Cancer*. New York, Basic Books.
- WEINBERG, R.A. (2014). *The Biology of Cancer (Second Edition)*. New York, Garland Science.
- WEISMANN, A. (1889). *Essays Upon Heredity*. Oxford, Clarendon Press.
- WEST-EBERHARD, M.J. (1989). Phenotypic Plasticity and the Origins of Diversity. *Annual Review of Ecology and Systematics* 20: 249-278.
- WEYLA, E.G., FREDERICKSONA, M.E., YUC, D.W., PIERCEA, N.E. (2010). “Economic contract theory tests models of mutualism”. *Proceedings of The National Academy of Sciences* 107(36): 15712-15716.
- WHEELER, W.M. (1911). “The Ant Colony as an Organism”. *Journal of Morphology* 22 (2): 307-325.
- WIGGINS, D. (2001). *Sameness and Substance Renewed*. Cambridge (UK), Cambridge University Press.
- WILLIAMS, G. C. (1966). *Adaptation and Natural Selection*. Princeton University Press.
- WILSON, D.S. (1975). “A theory of group selection”. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 72(1): 143-146.
- WILSON, D.S. (1997). “Biological Communities as Functionally Organized Units”. *Ecology* 78(7): 2018-2024.
- WILSON, D.S., DUGATKIN, L.A. (1997). “Group Selection and Assortative Interaction”. *The American Naturalist* 149 (2): 336-351.
- WILSON, E.O., HÖLLDOBLER, B. (2005). “Eusociality: Origin and consequences”. *Proceedings of The National Academy of Sciences* 102(38): 13367–1337.
- WILSON, J. (1999). *Biological Individuality: The Identity and Persistence of Living Entities*. Cambridge (UK), Cambridge University Press.
- WILSON, R.A. (2005). *Genes and the Agents of Life. The Individual in the Fragile Sciences*. Cambridge (MA), Cambridge University Press.
- WILSON, R. (2007). “The biological notion of individual”. *Stanford Encyclopedia of Philosophy* (<http://plato.stanford.edu/entries/biology-individual/>).
- WIMSATT, C.W. (1972). “Complexity and Organization”. *PSA: Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association*: 67-86.
- WIMSATT, C.W. (2006). “Reductionism and its heuristics: Making methodological reductionism honest”. *Synthese* 151(3): 445–475.

- WOLFE, C. T. (2010). "Do organisms have an ontological status?". *History and Philosophy of the Life Sciences* 32: 2-3.
- WOLPERT, L. (1969). "Positional Information and the Spatial Pattern of Cellular Differentiation". *Journal of Theoretical Biology* 25: 1-47.
- WOODGER, J. H. (1929). *Biological Principles: a Critical Study*. New York, Routledge & Kegan Paul Ltd.
- WOUTERS, A. (2012). "Biological function". W. Dubitzky, O. Wolkenhauer, H. Cho, K.H. Yokota (eds.). *Encyclopedia of Systems Biology*. Dordrecht, Springer.
- WRIGHT, L. (1973). "Functions". *The Philosophical Review* 82(2): 139-68.
- WRIGHT, D. (2009). "The emergence of information organization in biology". *Proceedings of the American Society for Information Science and Technology* 46: 1-4.
- ZYLSTRA, U. (1992). "Living Things as Hierarchically Organized Structures". *Synthese* 91: 111-133.