

Soluzioni d'Armonia e Habitat Culturale

Introduzione

Come già anticipato, la *presentazione* delle Soluzioni ottenute sulla base del Principio di Massima Ordinalità e, in particolare, con il Simulatore EQS, deve sempre tener conto, in linea di principio, dell'*Habitat Culturale* a cui queste Soluzioni sono presentate e/o offerte. E questo perché, come illustrato in Gainesville 2016 (con particolare riferimento ai *diversi* “pre-sub-posti” caratteristici delle due possibili Prospettive), la Prospettiva fondata sulla *Qualità* dei Sistemi Auto-Organizzanti è profondamente diversa da quella Tradizionale.

A tal riguardo, per ragioni di semplicità, prenderemo principalmente in considerazione, a titolo di esempio, i seguenti tre ambiti culturali:

- a) La descrizione dei “*Fenomeni Fisici*” del mondo circostante
- b) Alcuni Aspetti pertinenti i *Sistemi “Coscienti”*, con particolare attenzione ai Processi Economici, Energetici, Ambientali
- c) Ed infine, alcuni Aspetti di specifica pertinenza della *Medicina e della Farmacologia*.

Esaminiamo allora, in maggior dettaglio, il concetto di Relazione con l'*Habitat Culturale*, con particolare riferimento ai tre Ambiti precedentemente evidenziati.

a) La descrizione dei “Fenomeni Fisici” del mondo circostante

Come Esempio di Riferimento possiamo considerare il Sistema Solare (v. il File “*La Qualità e il Principio di Massima Ordinalità*”).

In tale Documento vengono richiamati (e risolti) inoltre alcuni Problemi che nella Prospettiva Tradizionale sono *insolubili*, e che invece possono essere appropriatamente risolti in una Prospettiva Generativa Ordinale, fondata cioè sulla Qualità, intesa come “*Eccedenza Irriducibile*”.

A tal riguardo, la più profonda e *fondamentale differenza* fra le due Prospettive risiede nel fatto che, nella Seconda Prospettiva:

- non vi è alcuna necessità di ricorrere al concetto di “*Forze*”
 - come ad esempio la legge della Gravitazione Universale o le leggi dell'Elettromagnetismo
 - come pure vi è la totale assenza del ricorso ai tradizionali Principi Termodinamici
 - e questo perché le Soluzioni sono sempre ottenute in termini di “*Unianze*” e non di “*distanze*” topologiche
- Pertanto, in termini del tutto generali, nella presentazione degli Esiti di una tale Prospettiva, occorre rifarsi al Concetto Generale di: “*Tradurre, senza Ridurre*” o, meglio ancora, “*Ostendere le modalità per Ascendere progressivamente in Ordinalità*”.

Un “*Atteggimento*” di fondo, questo, che permane del tutto invariato anche in relazione agli altri due Ambiti qui di seguito considerati:

b) Aspetti pertinenti i Sistemi “Coscienti”, con particolare attenzione ai Processi Economici, Energetici, Ambientali

In tale contesto rientrano praticamente la gran parte dei lavori presenti alle Emergy Conferences di Gainesville, in particolare nel periodo 2010-2020.

In questo caso, a fronte di specifiche Soluzioni presentate, tutte alla luce della Prospettiva Generativa Ordinale, il Decisore Politico (a cui le Soluzioni sono state “*offerte*”) ha generalmente deciso di “*rinvviare*” la loro Adozione, così come proposte, oppure sono state accolte *solo in parte*, perché le modifiche “*suggerite*” richiedevano interventi ritenuti di “*difficile attuazione*”, in relazione proprio alle *attuali Condizioni Culturali esistenti* (in particolare economico-sociali-politiche);

c) Infine, Aspetti di specifica pertinenza della Medicina e della Farmacologia

A tal riguardo considereremo tre esempi, *integralmente* riportati nel successivo Cartel “*Resistenza e Resilienza in Farmacologia*”. E precisamente:

- La **Proposta di un nuovo Farmaco per inibire l'azione del Coronavirus**
- Le **Terapie multi-farmaco in Psichiatria**
- Una possibile **Terapia della Distrofia Muscolare Duchenne, a carattere Unitario**

A tal riguardo, svolgeremo le nostre Riflessioni, *in Relazione all'Habitat Culturale*, con particolare riferimento alla Prima Proposta (quella relativa al Coronavirus), sia perché è più “*attuale*” ed “*emergente*”, sia perché, pur nella simiglianza ed analogia delle correlative Riflessioni (rispetto agli altri due esempi), è possibile fornire, in quel caso, maggiori dettagli e più approfondite considerazioni.

Infatti, come Esempio maggiormente Ostensivo della relazione che intercorre tra la Presentazione della Proposta e *Habitat Circostante*, consideriamo (come già anticipato) la Proposta di un *Nuovo Farmaco* per inibire l'azione del *Coronavirus*.

Tale Proposta è integralmente riportata nel **Cartel** “*Resistenza e Resilienza in Ambito Farmacologico*”, e più precisamente nel Documento dal Titolo: “**Resistenza e Resilienza in Farmacologia**”.

Tuttavia, al fine che qui ci occupa, è opportuno anteporre un brevissima introduzione, valida per tutti e tre gli esempi precedentemente ricordati, e che potrebbe anche definirsi:

La Ricerca della Massima Armonia di Inter-Azione, e sua Presentazione in Relazione all’Habitat Culturale

A tal riguardo, l’Esempio considerato (relativo al Coronavirus) appare particolarmente significativo.

Infatti, in esso viene analizzata l’*Inter-Azione* fra tre distinti Sistemi:

- L’Enzima ACE2, direttamente sensibile all’azione del Coronavirus
- Il Farmaco MLN4760, come possibile Farmaco “Inibitore”
- e la Spike Protein, tipica del Coronavirus.

Sulla base di questi presupposti si può allora facilmente mostrare che, da un punto di vista del tutto generale, il concetto della **Ricerca della Massima Armonia di Inter-Azione, e sua successiva Presentazione in Relazione all’Habitat Culturale**, può sostanzialmente ricondursi alla **differenza che sussiste fra i Metodi di misura cardinale e i Metodi di Misura Ordinale** come qui di seguito sinteticamente illustrato.

Metodi di misura cardinali e Metodi di Misura Ordinali

Al fine di evidenziare la profonda differenza fra queste due Metodologie, assumiamo come riferimento il suddetto esempio in Ambito Farmaceutico, ma il discorso (come del resto già anticipato) è del tutto analogo per qualsiasi altra Branchia o Ambito Scientifico.

Da un punto di vista generale, infatti, si può subito affermare che Il Principio di Massima Ordinalità (PdMO) e i Metodi di Misura Ordinali ad esso associati, fondati sul Riconoscimento della “Qualità Emergente” dei Sistemi Auto-Organizzanti, consentono di evidenziare dei Benefici (Ordinali) di un dato Farmaco (ovvero, più in generale, di una Terapia) che non possono essere evidenziati dalle abituali Leggi della Fisica, della Chimica e della Biologia, in quanto queste sono fondate sulle categorie “a priori”, quali la *causalità efficiente*, la *logica necessaria*, e relazioni *funzionali*, che non ammettono “Eccedenze” rispetto a tali assunzioni fondamentali.

Lo stesso avviene per i Metodi di misura e per la correlativa strumentazione adottata, in quanto entrambi sviluppati in perfetta conformità con tali assunzioni.

Pertanto, in relazione allo sviluppo di un determinato Farmaco (o una Terapia), la Metodologia di Analisi Ordinale sarà in grado di evidenziare dei “Benefici Extra” rispetto a quelli abitualmente messi in evidenza da una Prospettiva strettamente cardinale.

Consideriamo allora l’idoneità di un determinato Farmaco, p. es. MLN4760, così come esposta nell’articolo dal Titolo: “**Resistenza e Resilienza in Farmacologia**” (v. Cartel successivo).

In tal caso può avvenire che una Analisi Ordinale, condotta secondo le sue massime potenzialità (così come sinteticamente illustrato alla fine dell’articolo, nella sezione “Rilancio”), potrebbe anche condurre ad affermare che l’Efficienza Ordinale del Farmaco MLN4760 nella Interazione ACE2-Spike Protein è particolarmente elevata: per esempio, del 90-95%. Cioè praticamente “comparabile” (salvo la diversa modalità d’azione) a quella di un Vaccino. Se poi, a tal riguardo, si ricerca un diretto riscontro di tale “efficienza” sulla base delle le Tradizionali Metodologie “cardinali”, è estremamente probabile che potrebbe risultare invece un valore decisamente più basso. Per esempio, il 60%.

Dinanzi a questa circostanza, si offrono sostanzialmente due possibilità:

a) se il valore del 60% viene ritenuto sufficiente per la realizzazione e commercializzazione del Farmaco, questo sarà accompagnato da un correlativo “bugiardino” che garantirà tale livello di “efficienza terapeutica”. Ma i Pazienti, a seguito della sua assunzione, sperimenteranno (sul “campo”, cioè al livello della loro Salute) dei Benefici molto maggiori di quelli attestati dal “bugiardino”.

E così si potrà sicuramente affermare che, pur nella Proposta di una “apparente” efficienza cardinale riscontrata pari al 60%, la proposta avrà comunque “contribuito” ad Elevare la *Qualità della Vita* dei Pazienti interessati, in quanto i Benefici Ordinali Associati sono ben più elevati, e ciò in perfetta aderenza al *Massimo di Qualità* del Processo stesso. E, in tal senso, pur con riferimento a questo specifico Ambito, ben circoscritto e limitato, si potrà sempre affermare, *più in generale*, che l’Attività di Analisi del Processo avrà comunque fornito il suo specifico *Contributo* ad *Elevare l’Ordinalità dell’Intero Universo*;

b) se invece il valore del 60% non sarà ritenuto “sufficiente”, il Farmaco non sarà prodotto, né tanto meno commercializzato, e si perderà così la possibilità che un (potenziale) Farmaco possa manifestare (sul campo) i suoi associati Benefici Ordinali.

La diversità di tali valutazioni dipende sostanzialmente dal fatto che, allo stato attuale, non esistono Metodi Misura e Strumentazione adeguata per misure di “Natura Ordinale”. E ciò non si riferisce tanto ai Metodi di Misura (che pure sarebbe abbastanza facile da approntare), quanto per la *correlativa strumentazione* per la misura di entità di “Natura Ordinale”.

Tutta la strumentazione attualmente disponibile, infatti, è progettata, costruita e adottata secondo le Leggi (causali, efficienti, funzionali) di cui sopra, e pertanto anch’essa è strutturata in modo tale da “filtrare” (come le Teorie sulla base delle quali è concepita e realizzata) quelle “Eccedenze” tipiche dei Sistemi “Viventi”.

Per esempio, una tradizionale radiografia non è in grado di “rivelare” la “Sovra-Chiralità” di un Composto Biologico come l’ACE2 (o la Spike Protein). Cosicché, se ci si “affida” solo a misure cardinali (attualmente le sole disponibili), si devono fronteggiare poi le conseguenze precedentemente illustrate.

In attesa dello sviluppo di una Strumentazione di Misura di Natura Ordinale, ci sarebbe tuttavia un’altra possibilità: quella che potrebbe definirsi “Il Recupero di Ordinalità” a partire dalle Misure “cardinali”.

Non è certo un procedimento particolarmente difficile da attuare. Però è molto probabile che tale procedimento non verrebbe “accolto” dalle Società Farmaceutiche e dalla Autorità preposte alla Autorizzazione e Commercializzazione dei Farmaci.

Da un punto di vista ancor più generale, però, si può rilevare che la Prospettiva Ordinale *non richiede, strettamente parlando, correlativi riscontri di “conferma”*.

Questi infatti sono strettamente “necessari” per le Teorie Tradizionali, che sono del tipo “a priori”, fondate sulle categorie mentali più volte richiamate.

Nel caso invece della Prospettiva fondata sulla “Qualità Emergente” dei Sistemi Auto-Organizzanti, si ha che l’Approccio adottato è di tipo “*a posteriori*”, cioè a valle del Riconoscimento della Manifestazione stessa della Qualità come “Eccedenza Irriducibile”.

In tal caso, le precedenti categorie mentali vengono *per aderenza* “modificate” nelle seguenti: *Causalità Emergente, Logica Generativa, Relazioni Ordinali*. Cosicché il “Riscontro” delle corrispondenti Sovra-Deduzioni, non è tanto un “riscontro” di “conferma”, quanto, *paradossalmente*, un “riscontro” di “*smentita*”. E cioè un “Riscontro” finalizzato a Riconoscere che la Descrizione della Qualità “Emergente”, così come attuato, può essere in realtà riproposto ad un Livello di Ordinalità ancor *più elevato* di quello inizialmente assunto per la Descrizione del Processo (o Fenomeno) in esame.

Analoghe considerazioni sono ugualmente valide per gli altri due Esempi, di cui viene fornita qui una sintetica anticipazione

Esempio 2 - Una specifica Proposta per le Terapie multi-farmaco in Psichiatria

Tale proposta è integralmente riportata nello stesso Cartel dal titolo “*Resistenza e Resilienza in Ambito Farmacologico*”, ed in esso si evidenzia, in particolare, la possibilità di poter definire, nel caso della adozione di *Tre farmaci*, qual è la Terapia ottimale *ex ante*, e non semplicemente *ex post*, come abitualmente avviene nel contesto dell’attuale Habitat Culturale. E questo perché l’Inter-Azione dei Farmaci con l’Organismo Umano non è del tipo “a meccanismo”, ma è una Inter-Azione fra Sistemi Auto-Organizzanti.

ABSTRACT

The present paper aims at showing the possible adoption in Psychiatry of a general method finalized to the prescription of the most appropriate therapy based on the knowledge of its correlative effects in advance, instead of recognizing them ex post.

The specific case here considered is the “bipolar disorder”, in which the adoption of three different drugs is the most common practice, although with a possible differentiation between the prescription in the morning and in the evening, respectively.

Consequently, the proposed methodology will consider the Ordinal Interactions between the various drugs by evaluating their combined effects, which will result **as being not a simple additive “sum”**, because they are evaluated on the basis of the Maximum Ordinality Principle (MOP).

In this way the Method is able to suggest how to account for the synergistic effects of the various drugs, especially when the latter are characterized by **different concentrations** and also **different half-lives**.

INTRODUCTION

The Method here proposed is based on the MOP (Giannantoni 2014, 2016), with specific reference to a three-drug therapy. In this sense it has already been proposed in the case of Immune-targeted therapies (Giannantoni 2019). More precisely, when the targeted therapy foresees the adoption of two or more molecules, theoretically designed to interact with the same selected target, according to a pre-defined *time sequence*.

In such a case, the approach based on the MOP is able to show that the most appropriate sequence of the considered entities (molecules or enzyme) can lead to a **“global efficacy” which can be even higher** than the corresponding efficacy when the latter is estimated by considering two or more distinct and separated interactive processes. This is because, as is well known, in Self-Organizing Systems *“The Whole is much more than the sum of its parts”*.

In this paper we want to consider another important field of pharmacological therapies: the adoption of three-drug therapies in Psychiatry. More specifically, the case of a “bipolar disorder”, nowadays rather diffused, in which the three adopted drugs are finalized to **the inhibition** of the Inositol, because the latter is a catalyzer of several undesired reactions in the brain.

Moreover, this field of therapies presents the additional advantage (with respect to oncological therapies) of a *shorter response time* (usually some weeks, with respect to one or two years in the other case). This clearly represents a particular advantage as far as the confirmation of the theoretical evaluations are concerned.

The specific drugs usually adopted in this field are *Carbolithium*, *Depakin* and *Olanzapine*, at different specific doses in the morning with respect to their prescription in the evening of the same day.

THE RATIONAL OF THE METHOD

The Method consists in modeling both the considered drugs, the Inositol and their resulting interaction compounds as *Self-Organizing Systems*, all of them described in the light of the *Maximum Ordinality Principle*, widely illustrated in (Giannantoni 2016).

In favor of the validity of the Method it is worth recalling that the latter is nothing but the transposition of the same method already adopted in the case of Protein-Protein Interaction (PPI) (Giannantoni 2015), where the process was analogously modeled in the light of the MOP.

This is because any interaction process, **when modeled in mere “functional” terms**, is always characterized by an intrinsic insolubility in explicit terms, as a consequence of **the famous “Three-body Problem”** (H. Poincaré, 1889, more explicitly recalled in (Giannantoni 2010b, 2015)).

The MOP, vice versa, overcomes the limitations associated to the “Three-body Problem” and, consequently, when both the three drugs and the Inositol are modeled as Self-Organizing Systems in the light of the MOP, **the explicit solution** to the interaction processes can be obtained, *in a fast and reliable way, as the formal solution to an N-body interaction problem*.

In addition, the Method here proposed, with specific reference to the therapy of a “bipolar disorder”, presents some special characteristics that facilitate **its transposition** to other forms of psychiatric therapies or, more in general, to other pharmacological therapies.

Esempio 3 - Una possibile Terapia della Distrofia Muscolare Duchenne, a carattere Unitario.

Tale proposta è integralmente riportata nel Cartel precedentemente ricordato ed è articolata in due Files correlati: *“A Unique Method for Skipping any Exon in DMD (Text). “Unique Method” (Figures)*.

Come chiaramente esposto nell’*Abstract* e nella *Introduction* (qui di seguito riprodotti), la Proposta consente di “Unificare” i *Tre Metodi* di Exon Skipping attualmente conosciuti ed in vigore, con l’ulteriore vantaggio di essere applicabile a *qualsiasi* Esone, inclusi, in modo particolare, quelli più “rari”, *di cui generalmente nessuno si occupa*. Oltre al fatto di evidenziare, tra l’altro, che le “*efficienze*” dei processi considerati sono *ben maggiori* (come chiaramente illustrato nel testo) di quelle *valutate con metodi tradizionali*.

Tutto ciò è reso possibile dal fatto che, come precedentemente riportato, le Inter-Azioni fra Composti Biologici e Organismo Umano non sono “meccanismi”, ma sono Inter-Azioni fra Sistemi Auto-Organizzanti.

Abstract – The present article aims at showing the possibility of adopting a Unique Method for skipping any Exon, in Duchene Muscular Dystrophy (DMD), by means of the three following methodologies: first

generation AONs, Morpholinos, second generation AONs (in short: f. g. AONs, Morpholinos, s. g. AONs). In each case, the Method leads to recognize the optimal Antisense and its corresponding Exon Skipping Efficiency for each methodology considered.

This means that, in the case of three different Efficiencies, these will manifest a “hierarchy”, which however is not always the same, because the “hierarchy” varies according to the specific Exon to be skipped. In addition, the same Method can be adopted in the case of multiple-drug Therapies.

Keywords- Exon-Skipping, Duchene Muscular Dystrophy (DMD), Maximum Ordinality Principle (MOP)

Introduction

The research for a *Unique Method* aimed at skipping *any* type of Exon, in the case of DMD, is strictly related to the fact that, at present, the research is usually focused on a *limited number* of Exons, generally corresponding to the most frequent cases of DMD, in the population of children affected by such a severe pathology.

This limitation is essentially due to: i) the expected *return* on investments on behalf of various Research Institutes and Pharmaceutical Companies; ii) the very rigid authorization procedures and associated conditions required by FDA and EMA, especially as far as the *wide number* of cases positively tested, as a solid base from a statistical point of view.

Both these reasons are evidently impossible to be satisfied in the case of very rare Exons, such as, for instance, Exon 39 (two sole cases in all Italy).

The research for a Unique Method, vice versa, could potentially overcome the two above-mentioned conditions.