CMC

CENTRO CULTURALE DI MILANO

Per il ciclo di incontri

I LUNEDI' SCIENTIFICI

Genetica e Biomedicina: tra ricerca e significato della realtà

intervengono

Prof. Claudio Bordignon
Direttore scientifico dell'Ospedale San Raffaele di Milano

Prof. Roberto Colombo
Docente di Biologia presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore
Membro della Pontificia Accademia per la Vita

Milano

15/02/2006

©CMC

CENTRO CULTURALE DI MILANO
Via Zebedia, 2 20123 Milano
tel. 0286455162-68 fax 0286455169
www.cmc.milano.it

COLOMBO
Sono molto contento che il professor Bordignon abbia accettato di partecipare a questo incontro. Il nostro ospite è direttore sovrintendente scientifico dell'Istituto San Raffaele, uno dei più grandi centri di ricerca biomedica europeo. In esso c'è un parco di ricerca di circa dodicimila metri quadrati con oltre trecentocinquanta ricercatori impegnati in diversi campi di ricerca biologica e medica sia di base che applicata. Chi fra voi frequenta biblioteche scientifiche può rendersi conto del lavoro ivi svolto. Ci si può rendere anche conto dell'impostazione di filosofia e politica della ricerca leggendo un suo lavoro recentemente apparso su "Nature Medicine" nel numero di febbraio di quest'anno, dove viene spiegata l'originalità dell'impostazione della ricerca e del reperimento dei fondi. L'Istituto ha un budget operativo di ricerca di circa sessanta miliardi all'anno che rappresenta circa un decimo di tutto il budget italiano per la ricerca biomedica. Quindi occupa un ruolo di primaria importanza. Dal punto di vista della ricerca scientifica è nota a tutti l'attività di Bordignon nel campo della terapia genica. Nel 1990 è stato tra i primi propositori di un protocollo di ricerca approvato dal N.I.H. per la human gene therapy nel trattamento dell'immunodeficienza severa combinata ad una deficienza di adenosinadeaminasi. Attualmente le sue ricerche vertono sempre nel campo della terapia genica nell'affronto della graft versus host desease, nella graft versus liuchimiat reaction. Inoltre, è apparso un interessante lavoro sul "Journal of molecular medicine" all'inizio di quest'anno, proprio sulla trasduzione degli epatociti primari di ratto con un vettore retrovirale che ha inserito un C.D.N.A. per la proinsulina umana. Questo potrebbe rappresentare un approccio alternativo al trapianto ectopico eterologo di isole di Langherans per il trattamento del diabete mellito-insulinodipendente che è una patologia maggiore della cui incidenza noi tutti conosciamo il peso. Il 15 marzo scorso Francis Collins, che è il direttore del National Human Genome Research Institute, uno degli istituti dell'N.I.H. a Betesta, il più grosso centro di ricerca biomedica degli Stati Uniti, ha comunicato che il progetto "Genoma umano" arriverà a produrre un working draft, cioè una bozza di lavoro ancora incompleta ma che dovrebbe coprire circa il 90% della sequenza delle basi del DNA umano entro la primavera del prossimo anno, circa diciotto mesi in anticipo rispetto al piano quinquennale del progetto lanciato nel novembre dello scorso anno. Il progetto "Genoma umano" è il più grosso progetto singolo nel campo della ricerca di base biologica e medica che sia mai stato messo in piedi: avviato all'inizio degli anni '90 come una join venture tra l'N.I.H. e il Department of energy degli Stati Uniti, aveva un programma quindicinale, ma i risultati recenti, soprattutto nella produzione di nuove macchine in grado di produrre con maggiore efficienza e a minor costo le sequenze del DNA, hanno consentito di anticipare i termini di scadenza previsti. Questo progetto ha come scopo quello di arrivare a fare il libro della sequenza del DNA umano; l'aplotipo contiene circa tre miliardi di basi più altri tre miliardi che riceviamo dalla madre: questo avrà notevole influenza nel prossimo millennio per la ricerca di base. Premesso questo, vorrei chiedere al professor Bordignon se è ragionevole un tale impegno di risorse umane. Pensiamo che il budget stabilito all'inizio degli anni '90 era di tre miliardi di dollari a cui poi vanno aggiunti i contributi di circa venti altre nazioni. E' dunque ragionevole questo impegno anche finanziario in un singolo progetto di pur così grande interesse e fascino? Vi sono cioè delle ragioni adeguate per i passi compiuti e previsti nel campo della genetica molecolare umana? Il solo fatto che siamo tecnologicamente capaci con i sequinators di un'impresa di questo genere giustifica l'investimento, rende questa decisione pienamente ragionevole?

BORDIGNON
Credo che la genetica abbia nella percezione generale una posizione assolutamente unica nella medicina o nella biologia, che assomiglia ad alcune posizioni in altre discipline ma che veramente non ha eguali in campo medico. Alla genetica si attribuiscono alcuni elementi fortemente caratterizzanti: prima di tutto il fatto di essere in qualche modo una scienza esatta, con valori e contenuti assoluti. Tuttavia io cercherò di convincervi che non è esattamente così, anche se naturalmente il motivo di questa percezione è fortemente consolidato e giustificato dalla natura

della disciplina stessa, per cui è stato identificato un meccanismo comune alle vite dei diversi organismi. Oggi si parla moltissimo del sequenziamento del genoma umano e ci sono moltissimi genomi che sono in fase anche molto avanzata di sequenziamento. Questo è di grandissima importanza potenziale per la conoscenza in generale e per la medicina e le sue applicazioni. In secondo luogo, il fatto che si attribuisce alla genetica un potenziale pressoché illimitato: una volta che si è conosciuta l'associazione tra il genoma dell'individuo e il rischio di malattie, questo determinerà la politica del lavoro, le assicurazioni, l'accesso ad alcune scuole. Ma se esiste una base genetica per qualunque patologia, perfino per quelle infettive, saremo in grado di curare praticamente tutto, ovviamente se sapremo controllare queste sequenze e modificarle. Quello che si teme è che si potrà modificare l'individuo non solo per scopi terapeutici, ma sconfinando verso gli aspetti migliorativi e la selezione della specie. Questa percezione è in gran parte ingiustificata rispetto agli strumenti attuali, anche se certamente il progresso in questo settore rende ragione al dibattito, alla nascita di comitati etici e di misure cautelative. Probabilmente, però, il percorso è ancora molto lungo e la regolamentazione di questa scienza e della ricerca è assolutamente rassicurante. L'investimento è giustificato, anche se probabilmente questo è un giudizio difficile da dare per chi fa ricerca. Probabilmente la risposta più giusta è "sì e no": "sì" perché la genetica ha un valore estremamente trasversale alle altre discipline mediche e, quindi, un progresso fatto in questo settore è sicuramente produttivo per tutti i vari aspetti della medicina, della patologia e delle cure; "no" perché se analizziamo il costo e la sua ricaduta a breve termine, probabilmente il risultato è drammaticamente carente. È evidente che lo stesso investimento condotto in un paese sottosviluppato per un programma di vaccinazione, per esempio, avrebbe un ritorno più visibile anche in termini di vite umane, ma credo che sul lungo termine l'investimento sulla genetica sarà fondamentale. Non dimentichiamo che la scelta della destinazione dei fondi in questo campo non è determinata solo da motivi etici ma da tutto il contesto della ricerca e quindi è possibile avere molti fondi per l'indotto che tutto questo genera, per esempio rispetto alle case farmaceutiche.

COLOMBO
Abbiamo considerato l'investimento economico, di persone e di mezzi, ma la domanda che le pongo come ricercatore è se tutto questo ci aiuta a cogliere meglio la realtà della vita, dell'essere umano, della struttura di un organismo. L'investimento è condizione sufficiente o anche necessaria? E quali fattori dobbiamo tenere in considerazione per una comprensione più adeguata della realtà dell'organismo umano, sia a livello fisiologico che patologico?

BORDIGNON
Conoscere i meccanismi delle malattie, delle varie forme di vita, di alcune manifestazioni del fisiologico nella ricchezza della genetica e della biologia, i meccanismi del codice, delle ricadute su quanto noi vediamo nel fenotipo e nell'immagine del soggetto evidentemente è uno degli elementi fondamentali della comprensione della realtà, di come funzioniamo, di quali sono i nostri limiti, qual è l'aspettativa di vita della nostra specie nel mondo industrializzato o in altre società. L'aspettativa di vita è cresciuta in maniera clamorosa e continuerà così. Arriveremo semplicemente a prolungare il più possibile la vita oppure si comincerà a spingere in là il limite stesso della vita? Questo tipo di conoscenze rappresentano un elemento fondamentale della comprensione della realtà. Oggi c'è un'area, quella della farmacogenetica, molto finanziata, perché può accedere al grande finanziamento dell'industria farmaceutica che ha disponibilità economiche quasi illimitate. La farmacogenetica è una disciplina di cui ancora non è ben chiaro l'utilizzo che potrà avere nell'industria farmaceutica o nella biomedicina in generale, ma che è in grado di dire, per esempio, perché lo stesso analgesico ha effetti diversi su persone diverse, e questo è significativo per qualsiasi forma di terapia convenzionale. Questo tipo di informazioni determinerà molto concretamente la comprensione del modo in cui funzioniamo, rispetto ai farmaci ma anche rispetto a molti altri elementi. Il vantaggio più rassicurante è che, in ogni caso, ogni individuo ha una complessità tale che sarebbe, in buona parte, solamente una fantasia farne una semplice

codificazione, una sovrapposizione tra il proprio codice genetico e la propria realtà, se non addirittura la predeterminazione della propria realtà o quelle che saranno le tappe fondamentali della propria esistenza.

COLOMBO
Alcuni anni fa, in una conferenza tenuta in Svizzera, Chao Li - uno di coloro che hanno scoperto l'ormone della crescita, la prolattina, e altri ormoni che controllano il metabolismo - ha fatto questa affermazione: "Quando un ricercatore arriva a domandarsi le ragioni del suo lavoro è perché oramai sta per finire di lavorare, cioè va in pensione". E' proprio vero che il tempo per darsi le ragioni di quello che stiamo facendo deve essere rimandato al dopo?

BORDIGNON
Credo che lui avesse ragione, purtroppo. In realtà la ricerca, come qualsiasi altro lavoro, ha delle regole scritte all'interno e, se vogliamo, anche fortemente assurde ma che è molto difficile cambiare. La ricerca è fortissimamente competitiva ed ha delle regole - quando vengono rispettate - sgradevoli ma inevitabili: la produzione scientifica, la pubblicazione dei risultati da cui deriva il finanziamento (quindi la possibilità di continuare la ricerca), ecc. Questo finisce col diventare un meccanismo di self-fullfilling, di autogiustificazione. Credo lo sia per la maggior parte dei ricercatori di successo. E' inutile dire che sia sbagliato. Finora la diversione da queste regole ferree ha provocato perversioni ancora peggiori: abusi nella distribuzione dei finanziamenti, connivenze su ricerche inutili, non competitive. Non vorrei, però, lasciarvi un'impressione di ossessivo orientamento al risultato, senza una ragione più importante. Credo che la ragione superiore non appartenga all'individuo, al singolo ricercatore ma alla collettività. Appartiene a quei meccanismi attraverso i quali la ricerca viene indirizzata; quindi è importante che la ricerca sia originale e competitiva. Ma che cosa ricercare lo determina ancora la collettività: gli organismi governativi, le charities, quelli che in vari modi finanziano o rendono la ricerca possibile. Credo che soprattutto a quel livello vadano trovate le ragioni superiori, sociali, importanti della ricerca. Questo non per trasferire ad altri la responsabilità etica del ricercatore nel fare le proprie scelte ma per aiutarlo, poiché dovrà inevitabilmente vivere all'interno dei limiti della ricerca; per fornire un supporto e anche un posto dove partecipare con la propria scelta individuale alla scelta collettiva.

COLOMBO
Con la sua risposta ci ha introdotto ad un'altra questione molto dibattuta: la questione della libertà della ricerca. In particolare, della libertà nella ricerca sull'uomo o che comunque ha delle applicazioni di tipo clinico. Nella seconda metà del secolo scorso un grande matematico ed epistemologo francese, scriveva così: "La libertà è per la scienza ciò che l'aria è per l'uomo e per l'animale; priva di libertà la scienza muore di asfissia come un uccello privato di ossigeno". Però lei ci anche detto che buona parte della ricerca è anche condizionata dai targets, dal fatto che bisogna raggiungere determinati obiettivi. Ci ha anche ricordato che chi stabilisce questi obiettivi non è sempre e solo il ricercatore ma, soprattutto oggi, i finanziatori. Allora in che cosa consiste, ultimamente, la libertà della ricerca? Inoltre, questa libertà, che poi diventa responsabilità, a chi è rivolta? "Responsabilità", nella sua etimologia, ci ricorda il "rispondere a"; allora un ricercatore a chi risponde di quello che fa?

BORDIGNON
Il problema è che oggi questo aspetto sta trasformando la ricerca: non solo la ricerca biomedica, ma la ricerca in generale. La definizione della libertà della ricerca è un concetto non solo valido ma anche sacrosanto. Le scoperte più importanti sono state fatte in grandissima parte per caso. La ricaduta biomedica di moltissime scoperte è assolutamente casuale nel senso dell'obiettivo e del risultato. Naturalmente non è stata casuale l'intelligenza di chi ha saputo vedere in un evento casuale l'importanza e la rilevanza. Probabilmente tutti noi ci siamo imbattuti in centinaia di

avvenimenti, estremamente rilevanti, che non abbiamo visto. Quindi bisogna riconoscere un grande merito a chi riesce a vederli. In ogni caso la libertà è sicuramente un elemento fondamentale per il processo scientifico e nasce come un'intuizione, come la capacità di seguire cosa sia rilevante, magari anche quello che sembra semplicemente curioso in quel momento. Purtroppo, però, non è più così. Devo dire che questo non vale soltanto per la ricerca biomedica, ma vale soprattutto per la ricerca biomedica. Quegli articoli di "Nature Medicine", di cui lei ha parlato prima, sono una specie di commento in cui uno scrive ciò che pensa. In realtà c'è un editor dall'altra parte che taglia ciò che non gli piace: alla fine l'articolo diventa un faticoso compromesso tra quello che tu vorresti dire e quello che l'editor è interessato che venga detto sulla sua rivista. Devo dire che la parte che toccava più specificamente questo tema è stata così ridotta da essere quasi impercettibile per chi non conosca i problemi a fondo. Ma è verissimo: noi oggi ci stiamo confrontando con un trasferimento dei finanziamenti, quindi delle scelte degli investimenti in ricerca biomedica, dai Paesi membri alla Unione Europea. L'Unione Europea è governata da politici non sempre esperti e non sempre lungimiranti anche se va riconosciuto che viene fatto un mirabile lavoro di analisi prima di questi lanci di finanziamento e di investimento in ricerca. I finanziamenti dell'Unione Europea hanno prodotto sempre di più nel corso degli anni: essi riguardano quadrienni e uno inizia quest'anno, nel 1999. Si sta sempre più affermando un'equazione del tipo: "Signori ricercatori, io - che sono l'Unione Europea - me ne infischio della vostra ricerca: voi in realtà correte dietro a qualunque cosa vi venga in mente, lo fate soprattutto per interessi delle vostre lobby, delle vostre comunità e di fatto perpetuate voi stessi, i vostri allievi, i vostri discepoli. A me, Unione Europea, interessa semplicemente che quello che voi fate possa avere una reale ricaduta sul benessere della popolazione dell'Unione Europea e non in settori casuali (ciò nelle direzioni in cui vorreste fare ricerca voi). Vi dico io cosa dovete fare giorno per giorno e dove lo dovete fare e non importa se queste cose sono assolutamente cervellotiche". Immaginatevi che, al di là dell'importanza del tema, il più grosso finanziamento che l'Unione Europea spenderà nel prossimo quadriennio sarà nell'area di ricerca "disciplina della vita" cioè "qualità della vita", in un programma sull'espansione dell'agricoltura e in un altro programma che si chiama "la vivibilità dell'espansione agricola". Si potrebbe dire che sono problemi fondamentali. Peccato però che nessuno si chieda se esista una comunità scientifica in grado di spendere in modo ragionevole questi soldi, se esista una cultura specifica, perché se esistesse una tale cultura occorrerebbe saggiarne l'efficienza, oppure se non esistesse andrebbe creata e aiutata a svilupparsi progressivamente. Invece, a questo obiettivo quadriennale è stato ricondotto tutto quello che è la "ricerca convenzionale" (dal genoma al cancro, alle maggiori patologie) e quello che si chiama "ricerca generica". Così tutte le altre attività sono state spinte in un angolo perché l'Unione Europea ha detto: "Tanto la fate lo stesso anche se non avete soldi: ve li dovete trovare; io voglio che voi facciate anche altre cose". Questa è il meccanismo che sta rendendo queste regole sempre più restrittive. E' chiaro che chi spende, chiunque sia il soggetto, sia esso la Caritas, l'industria farmaceutica o l'Unione Europea, ha tutto il diritto di decidere come spendere i propri soldi. Però credo che in questo esercizio qualcosa sia andato perso e si sia incartato. Certamente questo sistema di spendere i soldi dell'Unione Europea provocherà delle restrizioni in aree estremamente promettenti e provocherà un'espansione di spese assolutamente ingiustificate e in settori di ricerca nei quali non c'è modo oggi, con il terreno culturale e scientifico sottostante, di ricavare i risultati in proporzione all'investimento. Per riassumere in modo un po' pragmatico questo concetto: l'investimento determina la direzione della ricerca, ma è anche vero che l'investimento, da solo, non può creare ricerca. La ricerca e la conoscenza sono soprattutto un fenomeno culturale in evoluzione continua ma con uno sviluppo lineare e non possono essere inventata dal nulla.

COLOMBO
Intendo ciò che ci sta dicendo. Lei sottolinea che il nemico della libertà della ricerca non è, come ha scritto un autore recentemente su di una pagina del "Sole 24 Ore", l'etica morale, ma forse il

nemico più forte della libertà di ricerca è il potere cioè chi detiene oggi la possibilità di indirizzare l'attività della ricerca attraverso i finanziamenti e gli orientamenti; capisco bene?

BORDIGNON
Si, completamente. Temevo di non essere stato lineare in questa risposta ma volevo dire esattamente così. Io non sono mai stato molto preoccupato dell'etica e devo dire che ho lavorato da entrambi i lati di questo problema: qualche volta ho fatto parte di comitati etici e di comitati scientifici che poi sono dei comitati confinati ad un certo aspetto ma pur sempre dei comitati etici; sono stato, ovviamente, anche dall'altra parte, quello che veniva giudicato e finanziato. Io non ho mai trovato irragionevolezza in questo: l'irragionevolezza la si trova nella grande comunicazione, nel modo in cui tutto questo viene trasferito e qualche volta la grande comunicazione ha la possibilità di influenzare il politico su decisioni magari restrittive e becere. Queste cose durano sempre pochissimo e nel giro di qualche mese o di qualche anno avviene sempre la ricollocazione di quale siano i confini accettabili. Quando parlo di confini accettabili non mi riferisco a un concetto morale assoluto ma a dei limiti adottabili perché la ricerca sia fattibile in quel momento. Il concetto morale in assoluto nella ricerca scientifica non esiste o esiste su limiti molto estremi. Nello specifico della vita di tutti i giorni, quello che è ragionevole o irragionevole può venire immediatamente modificato dalla successiva ricerca scientifica. Questo fa' parte di un dialogo che evolve, progredisce: una volta può arrivare a stringere un pochino i confini, addirittura toccando direttamente il tuo lavoro. In generale è un dialogo che definisce dei confini che sono in ogni caso molto più larghi di quanto tu riesci a fare in ogni caso, quindi sono confini in cui ti muovi con facilità. Il vero problema della libertà della ricerca non è tanto quello che ti dice cosa non devi fare, ma quello che ti dice che cosa devi fare. Se vuoi i soldi, questo è quello che devi fare e oggi - lo sappiamo tutti bene - la ricerca senza grossi investimenti economici non esiste. Non è più immaginabile la ricerca di qualche secolo fa in cui qualche raro soggetto con grande disponibilità economica personale poteva passare il proprio tempo a pensare, studiare, osservare, scrivere, leggere. Oggi la ricerca si fa con le risorse economiche e chi detiene il potere sulle risorse economiche, chiunque esso sia, è colui che determina la libertà della ricerca. In questo, in Europa c'è una vera perversione, come vi dicevo. Buona parte degli investimenti di ricerca sono passati o stanno passando dagli Stati membri della Unione Europea, quindi dal soggetto cioè il singolo Paese all'Unione Europea, la quale fa finta di credere che solo una piccola parte di questi soldi destinati alla ricerca sia quella che lei amministra. Dice: "Io faccio delle scelte che riguardano la collettività dell'Unione Europea e quindi voglio vedere delle ricadute immediate sul benessere di tale collettività. La ricerca più astratta, più teorica, cioè la ricerca di base la lasciamo alle strutture accademiche dei singoli Paesi membri". Dicendo ciò si finge di ignorare che i finanziamenti alla ricerca singolarmente non sono certo aumentati. Ciò accade nella maggior parte dei Paesi e certamente non in Italia e, di nuovo, se andate a guardare dove aumentano, sono sempre e ossessivamente finalizzati ad un certo tipo di risultato. Ora, questo può essere giustificato da parte della Charity. Se io raccolgo soldi e mi metto con altri genitori di bambini malati o con famigliari di pazienti, organizzo delle cene, la vendita delll'azalea per la ricerca sul cancro e quant'altro è ragionevole che io chieda che la ricerca e questi soldi vengano spesi per quella determinata finalità. Però, il fatto che la ricerca finanziata dal pubblico continui sistematicamente a spingere verso questo è una forma di gravissima miopia: noi, di fatto, stiamo inaridendo la sorgente che porta allo sviluppo di questa ricerca finalizzata che ha un obbiettivo solo pratico e di breve periodo.

Domanda dal pubblico: Chi è in fondo che detiene il potere sulla ricerca di cui lei prima parlava? Non dovrebbe essere la scienza stessa, gli scienziati, ad utilizzare le prospettive migliori al fine di tale ricerca?

BORDIGNON

Il motivo è un po' incluso in quanto dicevo prima. L'atteggiamento del politico è ben rappresentato da quanto abbiamo letto tra le righe dell'atteggiamento dell'Unione Europea: "Tu ricercatore non puoi decidere la ricerca da fare, perché continueresti a fare quella che fai come una specie di autopromozione, di autolegittimazione." Naturalmente è falso, perché ci sono molti modi di condizionare e condurre la ricerca e le scelte della priorità; ma così accade. Allora, secondo questa equazione, la conseguenza immediata è: io ti dico quello che tu devi fare, cosa tu devi ricercare. In un meccanismo semplificato si presuppone che anche se il finanziatore dice al ricercatore cosa sia prioritario quest'ultimo, in realtà, continui ad occuparsi di ciò che lo interessa personalmente. Ciò è abbastanza vero se ci rivolgiamo a uno che si occupa di sequenziamento del genoma umano. Però uno che si occupa già del sequenziamento di vari genomi può cominciare a dire: tutto sommato qui non si applica nessuno, se io metto su un progettino dove dico che mi sequenzio e modifico microrganismi che permettono ad un certo prodotto di crescere meglio e avere più disponibilità ecc. e piazzo il mio progettino all'Unione Europea, mi porto a casa 5 milioni di Ecu. Invece se faccio la mia solita richiesta, se va bene, me ne danno 50mila. Capite? Ho fatto un esempio estremo, però è una fortissima tendenza, riscontrabile sia a livello di Unione Europea sia a livello degli Stati membri. Alla fine, un po' paradossalmente, chi protegge la ricerca di base, quella con meno ricadute, continua ad essere la comunità scientifica. Nel mio caso, per esempio, quale è la strategia per cui di fronte ad un problema di questo tipo tu cerchi di muovere il tuo Istituto e cerchi di fare in modo che le sorgenti economiche non si inaridiscano e allo stesso tempo non diventi un banale e becero asservimento all'industria farmaceutica, alle mosse politiche del momento?
Nel mio caso, se io ragiono in questi termini: se io riesco a portare a casa 100, avrò 10 e farò in modo che anche il ricercatore di base abbia 10; certo che se ne raccolgo 200, allora magari ne ho anche 30 o 40 da dedicare a questa ricerca di base; figuriamoci se ne raccolgo 300! La perversione del meccanismo ti tocca sempre un po'.

Domanda dal pubblico: Mi chiamo Giovanni Aletti e sono un neolaureato in Medicina in specializzazione presso l'ospedale San Raffaele di Milano. Volevo fare due domande, una molto semplice che a me interessa molto. Parto dalla seconda: lei diceva all'inizio che andando a scandagliare il genoma umano arriviamo a definire una serie di aspetti come può essere la malattia, l'infezione, o altri aspetti come l'incidenza che questo può avere in ambito sociale. Io per la poca esperienza che ho capisco un aspetto che però è fondamentale, cioè questo: nella realtà in cui mi trovo a lavorare, soprattutto con i pazienti con cui ho a che fare, c'è sì un aspetto che è totalmente misurabile e definibile, ma nel rapporto personale c'è un aspetto che non può essere definito nemmeno dal genoma umano. Il professor Colombo diceva della libertà della ricerca: capisco che c'è un aspetto di libertà che è assoluto e non può essere ridotto al fatto che un punto di ricerca me lo supera, ma c'è un livello mio che non è definibile neanche dalla sequenza genica. Perché ad esempio quando ad uno viene il tumore, la prima domanda non è "Come lo curo?", ma "Perché?". Allora vorrei sapere se e come questo aspetto entra anche nella ricerca, perché capisco che togliendo questo aspetto si toglie un aspetto della realtà quotidiana. L'altra domanda, forse indiscreta, parte dal fatto che mi ha colpito quando lei parlava del potere e della destinazione dei fondi: se la situazione è questa, le piace il lavoro che fa e perché?

BORDIGNON
E' vero che quando ti trovi davanti il paziente oncologico e la famiglia, la domanda che ti pongono è: perché? Non c'è dubbio che parte di questa percezione della propria realtà abbia una fortissima base biologica; anche se questa è legata ad un altissimo grado di polimorfismo: questo vuol dire che tra un elemento di predisposizione e la realizzazione di quella patologia c'è un certo gap. Lo sviluppo del fenotipo, il tumore, ha una base fortemente variabile: c'è una frequenza rarissima di carcinomi alla mammella ereditaria e poi una grandissima proporzione di carcinomi della mammella in cui ci sono delle basi genetiche ma si devono sovrapporre una serie di concause. Certamente nella maggior parte dei tumori è così, ma in alcune malattie ereditarie non è così affatto.

Uno può proprio scriversi le possibilità che ha di sviluppare una certa patologia ereditaria, portatore, recessiva: è molto semplice: due portatori hanno 25 probabilità su 100 di avere un figlio malato, il 50% di avere un portatore, il 25% di avere un bambino sano. Ovviamente per ogni singolo bambino può ancora succedere di tutto, però devo dire che qui la matematica è abbastanza violenta. Perché sempre più si saprà e sempre più elementi potranno essere superati. In senso medico io ci vedo una serie di vantaggi importanti, una serie di responsabilità importanti. Sono uscite in questi giorni le nuove guide-lines per l'ipertensione: che cosa si deve fare e non fare, da che livello si tratta e non si tratta. Ciò richiede una grande responsabilità; uno mette il paziente di fronte alla propria responsabilità e alla propria realtà. Poi è chiaro che non si può fare un'equazione assoluta. Come facciamo a terrorizzarti dicendo che l'assicurazione non ti darà più un posto di lavoro perché fino a ieri 135 di pressione andava bene e da oggi mica tanto. Perché poi dipende: fuma o non fuma, sta a dieta o non sta a dieta, fa esercizi o non fa esercizi, è sovrappeso o non è sovrappeso. Poi ci sono tutti gli altri elementi della genetica che si assommano a questi. Quindi io penso che rappresenti un elemento di grandissima importanza, che serve alla realtà del medico ma anche alla realtà del paziente e che i casi estremi di equazione assoluta (un pezzettino di genoma, malattia o in ogni caso probabilità esasperata di malattia) facciano parte di un limite piuttosto confinato di quello con cui noi ci confrontiamo. In questo senso, quello che volevo ribadire è che non si tratta solo di quante informazioni abbiamo. Oggi ne abbiamo poche, anche se abbiamo sequenziato quasi tutto, ma rimangono poche. A livello di causa di malattie moltissimo lavoro andrà fatto. Il sequenziamento completo del genoma è veramente la punta dell'iceberg: c'è tutto il resto che riguarda la funzione. La complessità è tale che via via che guadagnamo informazioni, siamo in grado di fornire informazioni e usare informazioni, ma non siamo in grado di bollare la maggior parte dei soggetti dicendo: tu puoi fare questo lavoro o no, eccetera. Forse quello che finiremo per dire sarà sì una limitazione della libertà: tu è meglio che non fumi, tu devi veramente perdere un po' di peso. Ma, nella maggior parte dei casi, non è molto diverso da quello che facciamo già adesso!

Se mi piace o no il lavoro che faccio: è un po' difficile dirlo, perché quest'ultimo lavoro, quello di direttore scientifico del San Raffaele, lo faccio da troppo poco tempo. E devo dire che al momento sento molto di più il peso della responsabilità piuttosto che le gratificazioni che possono venire dai risultati, ma io spero che ciò sia dovuto alla brevità dell'esperienza. Il lavoro che ho fatto sinora, e che continuo a fare anche se spinto in parte dall'attività di direttore della ricerca, quello mi piace moltissimo, anche nelle sue perversioni: mi piace perché accetti le regole del gioco, mi piace perché per certi versi, oltre a tutti i motivi ideali per cui uno inizia a fare questo lavoro, poi sviluppa delle curiosità anche specifiche, accetta anche delle regole che possono essere demenziali, per esempio che molti di noi diano così importanza al fatto che lo stesso lavoro sia pubblicato sulla rivista A piuttosto che sulla rivista B. E' veramente un'idiozia, cioè non è spiegabile in termini ragionevoli: il lavoro resta esattamente uguale, è il riconoscimento dall'altra parte che è maggiore. Però questa è una delle leggi che governano la comunicazione in scienza, e che tutti noi subiamo, cercando di vivere nel miglior modo possibile all'interno di essa, cercando soprattutto di non perdere di vista la rilevanza sostanziale, l'importanza "assoluta"(anche se evidentemente sempre relativa al proprio settore) del valore a cui si sta cercando di contribuire. Io ho due figli maschi, e molte volte chiedo loro: cosa farai da grande? Il grande vuol fare il pompiere, il piccolo non ha ancora deciso. Ma io molte volte mi dico che non vorrei che facesse il ricercatore o il medico: in realtà mento a me stesso sapendo di mentire. Mento a me stesso perché quello che gli vorrei evitare è tutta la parte sgradevole, la sovrastruttura, le difficoltà, la fortissima competizione, il fatto che sia un lavoro poco rewarding rispetto al livello di impegno, di fatica, di quantità di lavoro, sia da un punto di vista economico che per aspetti meno banali, meno pratici.

Il punto è che rimane uno dei lavori più motivanti e gratificanti, se è quello per cui senti di avere la propensione. E quindi, se dovessi rispondere onestamente a questa domanda, forse direi che mi auguro che lo faccia in un sistema migliore, più favorevole. Peraltro, in quasi tutti i settori stiamo migliorando e progredendo, io sono un forte ottimista; credo quindi che il panorama che si presenta per molti di voi –ho visto che qui ci sono molte persone giovani, alcune le conosco personalmente,

altre le conosco di vista- sia positivo, e che il percorso che ho fatto io, del quale non mi considero alla fine né a metà- voi lo farete in condizioni decisamente migliori.

DON ROBERTO COLOMBO : Vorrei aggiungere una cosa alla risposta che Bordignon ha dato alla prima questione, che io condivido. Penso che la vera soluzione alla variabilità del quadro clinico, all'imprevedibilità del fenotipo, vada ricercata in una posizione che non solo non sente la necessità di censurare alcuno dei fattori in gioco, ma che, al contrario, esalta tutti i fattori del quadro clinico e della patogenesi. Faccio un esempio: quando accendiamo un fiammifero, qual è la causa della fiamma che si sprigiona? Lo zolfo presente sulla capocchia del fiammifero o l'ossigeno presente nell'atmosfera? C'è una forma di determinismo, che ha preso taluni per fortuna pochi tra i ricercatori seri nel campo genetico, che si chiama "determinismo genetico", per il quale tutto sarebbe geneticamente determinato, che è più, come ci ricordava il professore prima, una forma di patologia della comunicazione dei risultati scientifici che non una logica interna al processo della ricerca. Per cui, è davvero fondamentale tenere conto di tanti fattori; prendiamo, per esempio, i fattori dell'epigenesi. Credo che sia iniziato da poco da voi un progetto sulla struttura delle proteine; dopo il processo di traduzione dell'informazione genetica, cioè l'espressione della sequenza genica in una sequenza aminoacidica di una proteina, c'è ancora una lunga storia: la formazione della struttura secondaria, terziaria, eventualmente quaternaria, ci sono le modificazioni post-traslazionali, ci sono le interazioni epigenetiche …tutti fattori della realtà di cui dovremo tenere conto, per poter arrivare a comprendere meglio la realtà del nostro organismo, o della patogensi, o del quadro clinico del decorso di una malattia.
Prego, professor Soave.

Domanda dal pubblico : Sono un professore della facoltà di Scienze. Mi incuriosivano due aspetti linguistici, che a mio parere sono interessanti anche in forza delle ultime cose che si dicevano a proposito di cosa indirizza la ricerca. La prima cosa che mi ha incuriosito è il termine "biomedicina"; io, che originalmente sono un medico, mi sono chiesto se per caso esista una medicina inorganica. No, non esiste! Allora, cosa vuol dire biomedicina? Evidentemente, io penso, è la biologia dell'uomo. Questo fatto è importante, perché se uno conia delle parole, poi queste restano; Allora quale è stata l'operazione? Se capisco bene è stata l'operazione di dire: " c'è una biologia dell'uomo che si stacca dalla biologia". Ma anche la biologia dell'uomo, la biomedicina risente di tutto il lavoro di biologia che è stato fatto sui microrganismi, sull'adrosofila, sul mais, ecc. Però devo tirare fuori questo nome: biomedicina. In questo senso questa operazione ha spinto un certo tipo di finanziamento. E' stata una di quelle operazioni che ha forzato, tirato fuori quel punto che è la biologia dell'uomo che era un aspetto in un contesto più vasto. L'altra cosa è questa: genetica = sequenza del genoma, ma non è vero . Io sono stato un professore di genetica e adesso di piante, pur essendo un medico. Adesso mi occupo di fotosintesi, ma la genetica è un gene, un enzima e non sequenza di un genoma, non è la stessa cosa, qual è la differenza importante: con la genetica era questione di capire quali sono le entità di genetica e poi come funzionano, ma la sequenza è un'altra cosa. E' ovvio che per essere una macchina devo aver le ruote: e questo è in genoma, ma che vada a Firenze o a Venezia non dipende mica dalle ruote. Ma se io faccio l'equazione: genetica = genoma allora il finding va su genoma. Questo è un altro esempio di uso orientato di una parola, e non mi sembra una buona cosa.

BORDIGNON: Sono due osservazioni entrambe assolutamente corrette devo dire che per certi versi mi piace di più la prima anche se sono assolutamente d'accordo con la seconda, che motivo mai al mondo ci può essere di definire, a parte biomedicina che forse è un modo improprio ed esteso, definire la ricerca biomedica che invece è ormai una definizione generalmente accettata. Qui credo che si possa lavorare a lungo intorno al concetto di origine. Io non credo che sia stata la definizione del concetto di biomedica a spingere il finanziamento in una certa direzione, credo che sia stata la forte pressione agli aspetti applicativi a espandere il confine dell'applicazione medica un

po' più in qua, in modo da portare all'interno del finanziabile molta della ricerca biologica. Allora è nato non più il concetto della ricerca medica ma il concetto della ricerca biomedica. Uno dice che tutto quello che si fa in biologia che è pertinente o che può avere ricadute è ricerca biomedica. Questo, nel tentare di favorire dall'interno una parte di quella ricerca, fa il ghetto nei confronti dell'altra, e quindi la possibilità di finanziare la ricerca biologica che non è ricerca biomedica diventa ancora più difficile, è indiscutibile che sia così ed è indiscutibile che è uno degli aspetti che noi stiamo affrontando. Il discorso genoma è così davanti agli occhi di tutti , è stata la prima domanda che il professor Colombo mi ha fatto, si è giustificato l'investimento, hanno messo praticamente tutti i soldi lì, una quantità enorme di soldi, poi lo sappiamo anche noi che i soldi che vengono messi sul progetto genoma sono soldi in più che qualche entità decide di spendere, i soldi sono sempre quelli. Lo spostamento dei grandi investimenti, se voi andate a guardare quanto i paesi spendono, sono sempre spostamenti piccolissimi, e quindi se uno mette a disposizione grandi quantità di denaro vuol dire che li sottrae da qualche altra parte. Quando oggi si dice: "clonato il gene la terapia è vicina" è come dicevo prima una fandonia. Il sistema non produce affatto a partire dal gene un grosso investimento sullo studio di quel gene: chi ha clonato quel gene il giorno dopo si mette a cercare di clonarne un altro perché è quello che sa fare. Non è che da lì dice: "Io sposo la causa di questo gene" ,questo quantomeno è stato vero finché c'era da clonare un sacco di geni, nel momento in cui si comincia a vedere la fine uno comincia a dire: " Ho due scelte dopo di questo, finito il genoma umano o mi metto a clonare un altro organismo o comincio a studiarmi i geni che sto clonando e allora il sistema si è saturato ed esaurito. Ha prodotto un patrimonio comune di conoscenze ed è necessario un passo successivo. Noi come istituto, uno degli istituti scientifici più avanzati in Italia, uno dei migliori in Europa, se guardiamo tutti i parametri: finanziamento, pubblicazioni, ecc. non abbiamo una operazione sul *proteins insiquens,* in analisi di struttura che sia minimamente all'altezza di quanto sono altre aree nello stesso istituto. Perché? Per questo, per questa forma di dilazionamento che però di fatto un po' tende ad autolimitarsi, o a autosuperarsi. Certo, uno dice : " Però se nei quarant'anni della mia vita produttiva casco sulla ruota sbagliata, non ho fatto un buon affare". Il vantaggio è che adesso le ruote viaggiano così velocemente, che molto spesso noi vediamo ricomparire dal nulla gente che magari per anni abbiamo considerato arretrata semplicemente perché sono stati attaccati al loro oggetto, infischiandosene di quanti soldi avevano, di quanto produceva a loro dal punto di vista della visibilità, infischiandosene di una serie di cose, e spesso proprio questi producono i grossi colpi.

Domanda dal pubblico: Sono Luca Antonini, insegno diritto costituzionale e forse il mio interesse è un po' diverso da quello del resto della sala, ed è anche un interesse un po' da uomo della strada e quindi non da competente , però quello che mi veniva da chiedere è: "Lei dice che ci sono più limiti di tipo positivo che limiti in senso negativo che vengono dati alla ricerca in questo settore, però a me di fronte alle notizie che leggo sul giornale il problema dei limiti alla genetica e alla bioetica rimane. E quindi volevo chiederle appunto se esistono, se il problema c'è e se rispetto al problema l'istituzione dei comitati bioetici, comitati etici, che mi sembrano un po' la risposta che viene prevista in relazione al problema, è una risposta efficace. Il problema che io mi pongo è quello per esempio della trasparenza di questi comitati, cioè del problema di come sono composti, come questi comitati rimangono impermeabili per esempio agli interessi delle case farmaceutiche e chiedo se questi sono problemi per cui esiste una risposta. La seconda cosa che le volevo chiedere, proprio per avere un informazione più oggettiva, è cosa pensa a proposito della legislazione italiana attualmente in discussione in Parlamento che sta producendo dei risultati e tocca direttamente il tema.

BORDIGNON: Io ho grandissimi amici nella stampa scientifica e una delle regole della stampa è che in qualche modo bisogna fare notizia; non si fa notizia con un informazione sobria e equilibrata e, permettetemi il paradosso, non si fa notizia con l'informazione, si fa molta più notizia con la disinformazione e questo è uno dei problemi costanti e questo io l'ho vissuto negli Stati Uniti; io pensavo che stessero male loro ma mi sono accorto che stiamo molto peggio noi, perché c'è un

vantaggio per gli Stati Uniti. Quando si legge: “Il signor Joans ha trovato in giardino una capra a otto teste e quattro gambe che è stata clonata nel ed era scappata” bene o male lo sanno tutti anche quelli che hanno comprato quel giornale che quella è una storia, fa parte un po’ di questa specie di finzione collettiva, di accettazione collettiva del gioco. Non so chi di voi ha visto quello il *wrestling*, che non è uno sport olimpico, è una specie di finzione reciproca dove ottanta mila persone fanno finta che i due sul ring si picchino selvaggiamente, ed è visibile che non si fanno mai nulla, sembrano distrutti ma non si fanno mai nulla, è un po’ quello che succede nei paesi anglosassoni con l’informazione, però se uno legge i grandi giornali sa che un certo livello di attendibilità ce l’hanno, il confine è abbastanza netto. Da noi invece c’è questa specie di *continuum* per cui un quotidiano importante ha un giornalista scientifico di grandissima qualità però la notizia medica esce sulla cronaca ed è scritta da un giornalista di cronaca il quale deve attirare il lettore in qualche modo. Chi vuole essere informato su un argomento si deve attrezzare, non lo può fare attraverso questi strumenti banali. Io ero all’ingresso del traforo del Monte Bianco poche ore dopo che era successo l’incidente, stavo rientrando in Italia e non sapevo che cos’era successo, l’ho poi scoperto rimanendo lì per un po’, nei giorni successivi non si è fatta informazione su questo fatto, l’esplosione di un camion non può provocare mille e rotti gradi, c’è stata una reazione chimica unica, ma io quello che era veramente successo non l’ho trovato sui giornali. Vale lo stesso con la genetica, vale lo stesso con la terapia genetica che ho vissuto in primissima persona, anche per certi versi beneficiandone. Però se volete avere una comprensione dei meccanismi che governano in modo reale alcuni di questi processi vi dovete attrezzare, dovete lavorarci. Certamente i comitati etici da questo punto di vista fanno un lavoro fortemente approfondito, io sia da quelli negli Stati Uniti che da quelli in Italia sono stato molto favorevolmente impressionato, con una differenza fondamentale: i comitati etici negli Stati Uniti sono prima di tutto dei comitati tecnici: il loro obiettivo è definire se quello che si dice è veramente così, se si può veramente fare questo, se questo può veramente produrre un beneficio e l’etica arriva alla fine di un lungo processo, i comitati etici nostrani sono molto più innamorati del problema etico: il fatto che la cosa si possa o non si possa fare da punto di vista tecnico diventa quasi secondario e si fa un grandissimo investimento sul dibattito etico. Però devo dire che alla fine il risultato per quanto riguarda il controllo del governo della ricerca è piuttosto buono. Alla domanda: “ Come fanno a resistere alle pressioni delle farmaceutiche?” devo dire che lì è veramente molto semplice: o viene costruito in malafede un comitato etico, oppure il conflitto di interesse è sempre una cosa abbastanza evidente in questi sistemi. Un comitato etico è fatto da un rappresentante dei famigliari, da uno scienziato di base in un certo settore, da un esperto di etica, da un religioso, da una serie di figure di questo tipo. Io non ho mai visto in un comitato etico qualcuno che possa rappresentare l’interesse della casa farmaceutica, se c’è qualcuno sta imbrogliando in modo vistoso. E’ vero che molta di questa attività è recente nel nostro paese, molti di questi sistemi venivano governati da tutt’altro ma proprio per questo vi sto dicendo che è molto migliorato. La giustizia in questo periodo è venuta a verificare anche all’interno del nostro istituto, e devo dire che non è stata affatto un esperienza gradevole, è stato fatto nel nostro paese un grosso passo avanti in questo senso, le farmaceutiche fino ad alcuni anni fa nel nostro paese facevano quel che volevano, non perché controllavano i comitati etici degli istituti ma perché determinavano a livello politico quale farmaco venisse approvato, in che modo, in quanto tempo, attraverso sistemi che tutti conosciamo molto bene. Devo dire che oggi la giustizia come istituto ci sta facendo soffrire ma per molti versi ci ha fatto un grandissimo favore di pulizia, di orientamento degli investimenti della ricerca, del controllo del posizionamento tra la qualità della ricerca che veniva svolta e l’approvazione degli studi. Per questo vi sto dicendo che in qualunque modo il sistema migliora, anche in un paese difficile come il nostro.

Questo è uno di quei temi che viene governato dal circuito informazione- politica- consenso; da questo punto di vista non sono un esperto; se vi dovessi esprimere un parere su questo vi esprimerei un parere strettamente personale. Data la natura della serata per certi versi penso sia più giusto e più corretto che tengo per me stesso. Forse è molto più giusto che risponda il professor Colombo.

COLOMBO: Io invece non vorrei rispondere alla seconda, che considero anche un po' fuori tema rispetto a questa serata, ma alla prima perché lei ha fatto un'osservazione molto interessante che vorrei non cadesse. La differenza che lei ci ha dato fra il metodo di lavoro dei comitati etici delle Review Boats degli Stati Uniti, che ho avuto modo anch'io di conoscere in questi anni, e il metodo di lavoro dei nostri comitati di etica: io a dire il vero comincio ad essere un po' stufo della parola bioetica, anzi la sopporto a malapena, innanzitutto perché mi considero qualche volta " prestato ": ognuno ha le sue pene, c'è chi deve fare l'amministratore, c'è chi vorrebbe fare altro e deve occuparsi talvolta di queste cose. La questione è soprattutto questa: quando si parla di etica della ricerca scientifica, di etica della sperimentazione clinica si ha in mente in Italia esattamente l'etica pratica, cioè l'etica della prassi (uso la parola etica pratica perché è il titolo di un libro di Peter Singer, filosofo australiano, tradotto anche in Italia). Che cosa significa, quando si parla di moralità si parla dell'incidenza della moralità sulla dinamica dell'agire, della prassi, si fa un gran discutere su ciò che si deve fare e ciò che non si deve, ciò che è autorizzato e ciò che non lo è; ma a monte di questo è molto più importante e molto più interessante l'incidenza della moralità sulla dinamica della conoscenza scientifica, che è esattamente ciò che si fa anzitutto nei Review Boats degli Stati Uniti, e che a malapena noi cerchiamo di fare qui. Fai fatica a far capire a un ricercatore che innanzitutto quel protocollo non va bene non perché violi i diritti del paziente, ma semplicemente perché non è valido; cioè per il campione che lui ha scelto, per il metodo d'indagine, per come ha deciso di fare la randomizzazione, non otterrà nessun risultato valido cioè non raggiungerà la realtà. Non ha un metodo capace di cogliere i fattori della realtà e di far sì che la realtà si imponga al ricercatore. Questa è l'incidenza della moralità sulla dinamica della conoscenza scientifica. C'è una battuta negli USA: "Bad science, bad ethics", sicuramente se qualcosa non corrisponde alla dinamica della conoscenza scientifica non può essere neanche eticamente accettabile. Però questo fa molta fatica a passare come concezione del lavoro dei Review Boats, dei comitati di etica.

BORDIGNON: Anche se un poco sta succedendo, questa come informazione interna io come direttore scientifico faccio parte del comitato etico quindi faccio parte da poco, prima ero solo un cliente, uno di quelli che portavano i protocolli sperimentali e anche i protocolli più problematici, sperimentazioni di terapie mai fatte. Da quando sono entrato nel comitato etico abbiamo fatto maturare l'esigenza che i nuovi protocolli di studio non vengano più portati direttamente al comitato, ma tutti dovranno portare la revisione di tre esperti internazionali possibilmente non italiani che deve essere una esclusiva e approfondita revisione scientifica. Il lavoro del comitato partirà da lì, partirà dal supporto di un tecnico di settore, perché voi capite benissimo che non c'è comitato etico al mondo che possa coprire da come si riapre una coronaria a come si fa un intervento di manipolazione genica a come si implementa l'uso appropriato del Viagra. Evidentemente lo scibile è così ampio che o il comitato viene riformato ogni volta su un tema oppure si dota di un'informazione tecnica aggiornata e competente. Un'osservazione così ovvia fino a qualche mese fa non esisteva. Io credo che in questo alcuni dei nostri vituperatissimi politici nel cancellare il sistema di revisione centrale per l'approvazione degli studi clinici e nel trasferire molta responsabilità ai comitati etici abbiano fatto un grosso servizio alla comunità. Non c'è dubbio che il meccanismo di approfondimento tecnico in periferia sia enormemente più probabile di quanto non avvenga in un sistema centralizzato.

DOMANDA DAL PUBBLICO: Cito la pagina scientifica di un quotidiano in cui veniva raccontata la storia delle terapie geniche e si parlava come precursore delle terapie geniche di Martin Klein che se non altro per quello che ne so io è stato un caso in America per quello che riguarda l'applicazione delle terapie geniche e questo mi aveva lasciato molto perplessa. Io sono biologa di formazione, insegnante e redattore di una rivista di didattica delle scienze, per cui mi interessa che su questi argomenti si faccia non solo un'informazione corretta, ma anche un'informazione che permetta una formazione e la possibilità di formarsi un giudizio da parte degli studenti in primo luogo, con cui è difficilissimo parlare di queste cose e anche da parte degli

insegnanti che sono (io mi occupo anche di formazione degli insegnanti) di una ignoranza assolutamente abissale. Allora la domanda è: che cosa possiamo fare perché un passo avanti in questa direzione – io ci tengo moltissimo, mi sembra demenziale che si viva in questo mondo bevendosi quello che vengono a dire certi ricercatori alla televisione o leggendo quello che dicono i giornali e non tanto i quotidiani, quanto tutti gli inserti di tutte le riviste; si trovano cose incredibili: io ho fatto questo lavoro con i miei studenti che mi hanno bombardato di ritagli, uno più allucinante dell'altro -. La domanda è dunque come fare per uscire da questo che è un empasse culturale grandissimo in cui io mi sento stretta e di cui mi sento molto preoccupata nei confronti delle persone verso cui ho una responsabilità.

BORDIGNON: Questa è come tutte le altre una domanda fondamentale. L'esempio di Martin Klein è fantastico anche per come evolve questo settore. M.K. era uno dei più brillanti e più stimati ricercatori. Io ho scoperto il suo nome nel 1979/'80 con una Review su Nature. Martin fece, nella convinzione di essere nel giusto, ma un delirio anche per allora, l'equazione che con i mezzi a propria disposizione tenuto conto che i pazienti, talassemici gravi, non avrebbero campato in ogni caso era giustificato provare a mettere questo gene, non regolato né funzionante (ed era una serie di bestemmie perché questo è uno dei geni più regolati, più difficili da controllare); ha deciso di proporre questo protocollo; bocciato dall'Università per cui lavorava ha deciso di tentare di farlo altrove. L'ha fatto in Italia e in Israele: ha trovato qualcuno disposto ad applicare uno studio che era stato bocciato negli Stati Uniti.
Lui è stato radiato, è stato licenziato dall'università, gli sono stati sospesi tutti i fondi. Il ricercatore italiano e quello israeliano hanno fatto entrambi una brillantissima carriera e sono tuttora ai vertici di relative istituzioni.
Questo oggi non sarebbe più possibile, anche se Bob Gallo è finito in guai simili per avere fatto una sperimentazione in paesi non americani per studi che non erano stati approvati dall'ENA 10(?). Al di là dell'abuso o dell'attribuzione di questo o quel giornalista o del merito storico, il problema dell'informazione nel campo scientifico è un problema gravissimo. Abbiamo giornalisti scientifici assolutamente qualificati, ma purtroppo il nostro modo di comunicare non rispetta i livelli di professionalità. In tutte le occasioni spendo parole per l'organizzazione di un dibattito sull'argomento informazione. Per esempio, riguardo Di Bella, su uno dei settimanali più importanti del nostro paese, il giornalista scientifico, affermando di avere dati sufficienti per scrivere certe cose, fu insultato dal proprio capo redattore che gli disse :"Se il pubblico vuole sentirsi dire questo, noi glielo diremo".
L'evoluzione del giornalismo scientifico è uno dei problemi di civiltà del nostro paese che in qualche modo chi si occupa di scienza è chiamato a far evolvere in qualche modo.
Domanda: Studio i principi omeopatici e mi sono proposto di fare un convegno riconciliatore fra la cultura orientale e quella occidentale con il tema: "Il peccato o la colpa origine della malattia". Vorrei sapere cosa ne pensa.
Domanda: Capisco bene l'introduzione che ha fatto, che si riallaccia al problema dell'informazione scientifica, per cui viene dipinta una situazione in cui l'uomo è onnipotente, ma, in base alla sua esperienza di ricerca, quali sono i momenti in cui le si è posta una domanda di accettabilità dell'intervento, della terapia, del tipo di ricerca?
Domanda: Vorrei chiedere: l'interrogarsi continuamente sul perché della malattia da parte di un malato di tumore, come rientra nel suo lavoro?
Risposta: Il "perché" del malato c'è sempre. Quando riesco, cerco di spiegare perché ci ammaliamo di cancro, perché la nostra biologia è stata selezionata per favorire la specie, l'adattamento e non il benessere dell'individuo. Il benessere dell'individuo è diventata un'esigenza nostra successiva, ma il fatto di avere una frequenza di mutazioni è intrinseco nel meccanismo di trasferimento dell'ereditarietà. Certamente comunque la trasformazione tumorale è un prodotto della nostra instabilità genetica; che questo sia dovuto a componenti ereditarie , a stimoli esterni è legato al fatto che, invariabilmente, il nostro codice non è qualcosa di fermo, di inattaccabile, immutabile, ma è

soggetto ad alterazioni. Potete capire che è molto difficile affrontare un discorso di questo tipo con un paziente, che magari è più interessato a sapere se ha associazione col fatto che fumasse o altro. Quindi molto spesso si entra in modo superficiale. Comunque tutti i pazienti arrivano a porsi questa domanda. A me soprattutto interessa che i malati siano informati riguardo la malattia che portano dentro. Ricordo la prima litigata che feci intorno a quest'argomento; fu ad una riunione di medicina di caso clinico; ero appena arrivato dagli Stati Uniti dove un paziente viene informato di tutto prima ancora di entrare in ospedale e mi stupii che lì non si diceva ai pazienti cos'avevano. Ma il confronto, il rapporto con la realtà della propria malattia è un elemento fondamentale per il paziente: per gestire la terapia, la scelta dell'intervento medico…
Riguardo l'accettabilità e la fattibilità in ricerca devo dire che la ricerca passa attraverso tre o quattro fasi: dalla ricerca di base a quella preclinica fino a quella clinica. Questo è un fenomeno continuo che parte dalla formazione dell'idea, la verifica dell'idea e poi si cerca di dimostrare che l'idea sta in piedi.
Allora si cerca un modello animale la cui patologia sia il più possibile simile a quella umana e si cerca di verificare se lì funziona realmente; nel caso che in questo settore la terapia o l'approccio terapeutico funzioni realmente, allora si passa al disegno dello studio sperimentale. Naturalmente noi sappiamo benissimo che i modelli preclinici non predicono tutto: ci sono stati esempi di fallimenti clamorosi; quindi, nel disegno, dello studio clinico, che è l'unico che possa veramente confermare, lì c'è il passaggio più delicato perché il ricercatore deve essere convinto per primo evidentemente, poi deve convincere il comitato etico che questo passaggio è oggi giustificato. Il che significa sostanzialmente che si è raggiunto un equilibrio, che è stato fatto tutto quello che poteva essere fatto in quel modello e quello che è stato fatto rappresenta una base ragionevole per giustificare l'intervento successivo. Naturalmente la condizione che si va ad applicare in qualche modo condiziona, ma non in termini assoluti: il metodo rimane sempre lo stesso. E' chiaro che se uno dice, facciamo l'esempio che ha usato il Professor Colombo all'inizio: io voglio introdurre una nuova terapia genica per il diabete, per sostituire; io mi devo confrontare col fatto che esiste una terapia consolidata per il diabete, che è l'insulina, con dei limiti, delle complicanze a lungo termine eccetera, ma che oggi è una terapia efficace.
Oggi ho un problema diverso, un ostacolo diverso rispetto a una rara malattia genetica neurodegenerativa rispetto alla quale, nel momento in cui il paziente ha la diagnosi, inizia una fase di degenerazione più o meno rapida che porterà inevitabilmente il paziente a morte, senza che la medicina possa produrre niente per quel paziente. Evidentemente il problema è diverso, ma lo è fino a un certo punto, proprio per quel discorso che facevamo di Martin Klein: non è che questo mi esula dal fare tutto quello che io dovevo fare prima e tanto perché questo non ha nessuna alternativa, allora io posso. La fattibilità, la domanda di fattibilità, ho completato il lavoro di fattibilità è identico per i due casi. Il protocollo verrà costruito in modo diverso, ma l'esigenza di raggiungere un cumulo di dati che dimostri che questo può realmente succedere, che la tua ipotesi terapeutica succeda veramente, deve essere condotto in modo uguale per le due patologie.
Il peccato e la colpa. Evidentemente per il mio approccio culturale non è né l'uno né l'altro: io credo che per tutte le forme di approccio terapeutico per qualunque disciplina scientifica ci sia sempre l'esigenza assoluta che il fenomeno sia riproducibile e sia dimostrabile in modo misurabile. Quando questo è rispettato credo che non esista nessun confine specifico; io ho seguito allora la storia, la polemica, al tempo stesso il grosso sostegno che era stato dato, ma probabilmente la maggior parte delle persone che sono in questa sala sono troppo giovani, quando la ricerca di Bienveniz(?), che è quella che comunemente si chiama la memoria dell'acqua, in cui c'era un sostegno sperimentale al concetto della diluizione fino a quando non c'era più l'anticorpo nella preparazione, nell'acqua, ma il fenomeno biologico si dimostrava lo stesso. Questo è stato uno degli esempi evidenti in cui si è cercato di fare coesistere i due approcci della medicina cosiddetta alternativa e della sperimentazione e il risultato è stato assolutamente disastroso; lo è stato proprio per l'approccio e per il rapporto. Io credo che grandissima parte della medicina abbia avuto un approccio totalmente empirico, la maggior parte dei farmaci sono stati scoperti per caso; ancora

oggi la maggior parte dei farmaci si trovano per screening, cioè si trovano provando a caso. Se qualcuno di voi ha l'illusione o la percezione che tutto questo progresso della ricerca si traduca in farmaci che vengono fatti su disegno, è una pura illusione: non ci sono oggi nella disponibilità farmaceutica internazionale più di cento-centocinquanta farmaci che sono stati disegnati o in qualche modo immaginati, studiati e disegnati. Tutto il resto è stato trovato per screening, per caso, testando molecole su dei sistemi artificiali e poi a seconda di quello che usciva, aumentando il livello di sofisticazione del test fino a produrre l'antidolorifico ecc., ma quasi tutti i farmaci ancora escono così. Quindi non c'è nessun motivo per discriminare un approccio terapeutico piuttosto che un altro o un metodo di ricerca piuttosto che l'altro; l'importante è che sia dimostrabile e riproducibile, misurabile e riproducibile.

FORNASIERI: Io inviterei il Professor Colombo a condurci in una sorta di pensiero conclusivo, anche per radunare gli spunti emersi che sono notevoli e per cui ringraziamo moltissimo il Professor Bordignon per la sua disponibilità.

COLOMBO: Non è una conclusione, sarebbe fuori luogo. Direi che possiamo chiudere con un caveat e con un ringraziamento. Non vorrei che uscissimo di qui con l'impressione che la biomedicina o le biotecnologie sono un problema. Esse sono innanzitutto una realtà, cioè ci sono. Una realtà che ha contribuito nel bene, e qualche volta anche nel male, ma soprattutto nel bene ad aumentare la qualità di vita attuale delle nostre popolazioni. E faccio solo un esempio perché resti impresso: la mortalità infantile dal 1899 alla metà del 1990, in Europa, è passata dal 16,4% a poco più dello 0,8%. Vuol dire che è il 5% di quello che era un secolo fa. E se questo è così oggi lo dobbiamo anche a grandi ed importanti scoperte di questo lavoro. Provate anche solo a pensare all'era degli antibiotici che si è inaugurata con gli anni '40 e che ha debellato la prima causa di mortalità che allora erano le malattie infettive. Oggi ne restano altre: malattie cardiovascolari, malattie degenerative, malattie oncologiche; quindi è una realtà con la quale siamo chiamati a fare i conti.
Un ringraziamento dovuto al Professor Bordignon. La questione davvero interessante per l'uomo e per noi è che possiamo renderci conto davvero della realtà; questa sera usciamo di qui avendo colto almeno qualche aspetto della realtà in più rispetto a quelli che normalmente noi cogliamo di questa questione. Ma come si fa a rendersi conto della realtà? Solo attraverso un'esperienza, perché la realtà si rende evidente attraverso un'esperienza. Poiché noi non possiamo fare se non pochissime e limitate esperienze, dobbiamo essere grati a chi ci comunica la sua esperienza, perché la realtà diventa nostra, la conoscenza della realtà diventa nostra, non solo per la nostra esperienza, ma anche per osmosi, cioè attraverso l'esperienza di un altro, e di questo Le siamo grati.