

GENETICA E BIOMEDICINA TRA RICERCA E SIGNIFICATO DELLA REALTÀ*

CONVERSAZIONE CON CLAUDIO BORDIGNON

a cura di Roberto Colombo**

Un dibattito - intervista tra due ricercatori non solo getta luce su fatti di attualità, ma permette di coglierne il significato in un mondo culturale e scientifico in continua evoluzione. E mette a fuoco i problemi e le prospettive, a volte ancora incerte, che essi suscitano in chiunque si ponga lealmente di fronte alla realtà: dalla libertà della ricerca ai problemi etici alla dinamica del processo scientifico nel mondo di fine millennio.

Claudio Bordignon è oggi Direttore dell'Istituto Scientifico San Raffaele, uno dei più grandi centri di ricerca biomedica europeo, in cui sono impegnati oltre trecentocinquanta ricercatori in diversi campi di ricerca biologica e medica, di base e applicata. Pioniere nel campo della terapia genica, Bordignon si occupa attualmente della *graft versus host disease*, una forma degenerativa che può insorgere nei pazienti dopo trapianto di midollo osseo. In un interessante lavoro, pubblicato sul *Journal of molecular medicine* all'inizio di quest'anno, ha dimostrato che è possibile inserire un cDNA per la proinsulina umana in epatociti di ratto, utilizzando un vettore retrovirale. Questa tecnica potrebbe rappresentare un approccio alternativo al trapianto eterologo di isole di Langherans per il trattamento del diabete insulino - dipendente.

Colombo: Il Progetto Genoma umano, che ha come scopo identificare la sequenza completa del DNA umano, impegna un'enorme quantità di risorse finanziarie e umane. È ragionevole questo impegno in un singolo progetto di pur così grande interesse e fascino? Vi sono ragioni adeguate per i passi compiuti e previsti nel campo della genetica molecolare umana?

Bordignon: Credo che la genetica sia in generale percepita in una posizione assolutamente unica nella medicina o nella biologia. 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. Non è esattamente così, anche se il motivo di questa percezione è fortemente consolidato e giustificato dalla



*Incontro tenuto al Centro Culturale di Milano il 12 aprile 1999 nell'ambito della iniziativa "Lunedì scientifici".

**Docente di Biologia presso l'Università del Sacro Cuore di Milano, membro della Pontificia Accademia per la Vita.

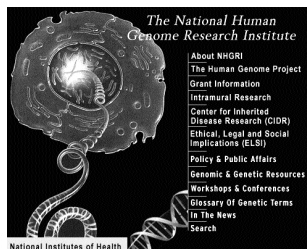
natura della disciplina e dal fatto che ha contribuito a identificare il meccanismo comune alle vite dei diversi organismi. Oggi si parla moltissimo del sequenziamento del genoma umano e ci sono moltissimi genomi che sono in fase molto avanzata di sequenziamento. Questo è potenzialmente molto importante per la conoscenza in generale e per la medicina e le sue applicazioni. Così, credo che sia stata la forte pressione agli aspetti applicativi a espandere il confine dell'applicazione medica, a far sì che si definisca «ricerca biomedica» tutta la ricerca biologica che è pertinente o che può avere ricadute in medicina.

In secondo luogo, 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. Se esiste una base genetica per qualunque patologia, perfino per quelle infettive, se sapremo controllare queste sequenze e modificarle, saremo in grado di curare praticamente tutto. D'altra parte, si teme che si potrà modificare l'individuo non solo per scopi terapeutici, ma sconfinando verso prospettive di miglioramento e selezione della specie. Questo timore è in gran parte ingiustificato rispetto agli strumenti attuali, anche se il progresso in questo settore rende ragione al dibattito, alla nascita di comitati etici e al porsi di misure

cautelative. Probabilmente 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 trasversale alle altre discipline mediche e, quindi, un progresso in questo settore è sicuramente produttivo per tutti gli aspetti della medicina, della patologia e delle cure; «no» perché se analizziamo il costo e la sua ricaduta a breve termine, il risultato è drammaticamente carente. È evidente che lo stesso investimento, condotto in un paese sottosviluppato per un programma di vaccinazione, 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 la ricerca genera, per esempio rispetto alle case farmaceutiche. Ma occorre dire che, anche se abbiamo sequenziato gran parte del genoma umano, abbiamo ancora poche informazioni per spiegare la causa di molte malattie. Il sequenziamento completo del genoma è la punta dell'iceberg, molto lavoro va fatto per chiarire gli aspetti funzionali.



Logo del *National Human Genome Research Institute* (NHGRI) nel sito dei NIH: <http://nhgri.nih.gov>



Francis Collins, attuale direttore del NHGRI ai NIH di Bethesda

Come ricercatore, ritiene che tutto questo ci possa aiutare 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 dell'organismo umano, sia a livello fisiologico che patologico?

Conoscere i meccanismi delle malattie, delle varie forme di vita e di alcune manifestazioni fisiologiche attraverso le grandi possibilità offerte dalla genetica e dalla biologia è evidentemente uno degli elementi fondamentali per comprendere la realtà.

Identificare i meccanismi del codice genetico, le ricadute nel fenotipo e nell'immagine del soggetto aiuta a spiegare come funzioniamo, quali sono i nostri limiti, qual è l'aspettativa di vita della nostra specie nel mondo industrializzato o in altre società. Per esempio, 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?

Oggi c'è un'area, quella della farmacogenetica, che può accedere ai massicci finanziamenti disponibili per l'industria farmaceutica. La farmacogenetica è una disciplina di cui ancora non è ben chiaro l'utilizzo applicativo 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 e non solo rispetto ai farmaci. Il vantaggio più rassicurante è che, in ogni caso, ogni individuo ha una complessità tale che sarebbe solamente 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.

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 affermato: «Quando un ricercatore arriva a domandarsi le ragioni del suo lavoro è perché oramai sta per finire di lavorare, cioè va in pensione.» È proprio vero che il tempo per darsi le ragioni di quello che stiamo facendo deve essere rimandato?

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, molto difficili da cambiare. La ricerca è estremamente competitiva e ha delle



regole, quando vengono rispettate, sgradevoli ma inevitabili: la produzione scientifica e la pubblicazione dei risultati, da cui deriva il finanziamento e la possibilità di continuare la ricerca. Questo finisce col diventare un meccanismo di autogiustificazione. Credo sia così per la maggior parte dei ricercatori di successo. È inutile dire che sia sbagliato. Finora la diversione da queste regole ferree ha provocato perversioni ancora peggiori: abusi nella distribuzione dei finanziamenti e connivenze su ricerche inutili, non competitive.

Il lavoro che ho fatto sinora, e che continuo a fare, anche se in misura minore, mi piace moltissimo, anche nelle sue perversioni: mi piace perché, oltre a tutti i motivi ideali per cui uno inizia a fare questo lavoro, poi sviluppa delle curiosità anche specifiche; mi piace perché si devono accettare le regole del gioco, che possono essere demenziali come quelle che governano la comunicazione e la pubblicazione dei risultati, ma si cerca di vivere nel miglior modo possibile all'interno di esse, 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.

D'altra parte, credo che una ricerca abbia ragioni più

importanti che non appartengono all'individuo o al singolo ricercatore, ma alla collettività, a quei meccanismi attraverso i quali la ricerca viene indirizzata; quindi è importante che la ricerca sia originale e competitiva.

Anche l'oggetto di una ricerca è determinato dalla collettività: gli organismi governativi o le *charities* che in vari modi finanziano o rendono una ricerca possibile. Credo che soprattutto a quel livello vadano trovate le ragioni superiori, sociali, importanti della ricerca. Non per trasferire ad altri la responsabilità etica del ricercatore nel fare le proprie scelte, ma per aiutarlo a vivere all'interno dei limiti della ricerca, per fornire un supporto e anche un luogo in cui partecipare con la propria scelta individuale alla scelta collettiva.

Nella seconda metà del secolo scorso un grande matematico ed epistemologo francese scriveva: «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.» Se buona parte della ricerca è condizionata dal fatto che bisogna raggiungere determinati obiettivi, se chi stabilisce questi obiettivi non è sempre e solo il ricercatore ma, soprattutto oggi, i finanziatori, in che cosa consiste, ultimamente, la libertà della



Visione d'insieme del complesso dell'Istituto Scientifico H San Raffaele, Milano

ricerca? Questa libertà, che poi diventa responsabilità, a chi è rivolta? Un ricercatore a chi risponde di quello che fa?

La libertà della ricerca è un concetto non solo valido, ma anche sacrosanto. È un elemento fondamentale per il processo scientifico e nasce come un'intuizione, come la capacità di seguire cosa sia rilevante, magari quello che in quel momento sembra semplicemente curioso. Moltissime scoperte importanti sono state compiute per caso e spesso la ricaduta biomedica di una scoperta è casuale, come obiettivo e come risultato. Naturalmente non è stata casuale l'intelligenza di chi ha saputo vedere l'importanza e la rilevanza di un evento; a questi ricercatori bisogna riconoscere un grande merito.

Purtroppo non è più così, non soltanto per la ricerca biomedica, ma soprattutto per la ricerca biomedica. Per esempio, oggi ci stiamo confrontando con un trasferimento delle risorse per la ricerca dai Paesi membri all'Unione Europea, la quale formula piani di finanziamento quadriennali che hanno prodotto sempre di più nel corso degli anni. E si stanno affermando posizioni che favoriscono le ricerche che possono avere una ricaduta sul benessere della popolazione e quindi determinano la direzione della ricerca anche teorica. Nel prossimo quadriennio, il maggiore finanziamento dell'Unione Europea sarà, nell'area di ricerca «disciplina della vita», in un programma sull'e-

spansione dell'agricoltura e in un altro definito «vivibilità dell'espansione agricola». Questi sono problemi fondamentali, ma nessuno si chiede se esista una comunità scientifica in grado di spendere questi soldi in modo ragionevole, se esista una cultura specifica sul problema. A questo obiettivo quadriennale è stata ricondotta tutta la «ricerca convenzionale» (dal genoma al cancro, alle maggiori patologie) e quella che viene definita «ricerca generica». Così, la ricerca più astratta, più teorica, cioè la ricerca di base, dipende dai fondi reperibili nelle strutture accademiche dei singoli Paesi.

Questo meccanismo sta rendendo le regole sempre più restrittive. I finanziatori, siano essi le *charities*, l'industria farmaceutica o l'Unione Europea, hanno tutto il diritto di decidere come spendere i propri soldi, ma credo che in questo esercizio qualcosa vada perso. Per esempio, in Europa si provocheranno restrizioni in aree estremamente promettenti e un'espansione di spese ingiustificate in settori di ricerca nei quali non c'è modo oggi di ricavare risultati proporzionali all'investimento. Per riassumere il concetto in modo un po' pragmatico: l'investimento determina la direzione della ricerca, ma l'investimento, da solo, non può creare ricerca. La ricerca e la conoscenza sono fenomeni culturali in evoluzione continua e non possono essere inventati dal nulla.





Claudio Bordignon (a destra) e Fulvio Mavilio (a sinistra), dirigono attualmente il Tiget, joint-venture tra l'Istituto Scientifico H San Raffaele e la Fondazione Telethon e primo centro italiano per la ricerca preclinica e l'applicazione clinica della terapia genica.

Lei sottolinea che il nemico della libertà della ricerca non è, come ha scritto un autore recentemente su *Il Sole 24 Ore*, l'etica morale, ma il potere, cioè chi detiene oggi la possibilità di indirizzare l'attività della ricerca attraverso i finanziamenti e gli orientamenti; capisco bene?

Sì, completamente. Non sono mai stato molto preoccupato dell'etica, pur avendo lavorato da entrambi i lati di questo problema: qualche volta ho fatto parte di comitati etici e di comitati scientifici che, pur confinati a un certo aspetto, sono sempre dei comitati etici; sono stato, ovviamente, anche dalla parte del ricercatore che veniva giudicato e finanziato. Sono sempre stato favorevolmente impressionato dal lavoro dei comitati etici, sia negli Stati Uniti che in Italia. Ma essi operano in modo differente. Negli Stati Uniti sono prima di tutto comitati tecnici: il loro obiettivo è definire se quello che si dice è veramente così, se si può veramente realizzare, se 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 dal punto di vista tecnico diventa quasi secondario e si fa un grandissimo investimento sul dibattito etico.

Nella ricerca scientifica non esiste il concetto di morale in assoluto, o esiste su limiti molto estremi. Invece, il problema è indivi-

duare dei confini accettabili, dei limiti adottabili perché una ricerca sia fattibile in quel momento. Le decisioni dei comitati etici hanno vita breve: nel giro di qualche mese o di qualche anno avviene sempre la ricollocazione di quali siano i confini accettabili. Questo non mi è mai parso irragionevole: l'irragionevolezza si trova nel modo in cui certe questioni vengono trasferite nel mondo della comunicazione a volte influenzando, magari in termini restrittivi, anche le decisioni politiche.

Una delle regole della stampa è che in qualche modo bisogna fare notizia; non si fa notizia con un'informazione sobria e equilibrata; si fa molta più notizia con la disinformazione. Il problema dell'informazione nel campo scientifico è gravissimo, al punto che chi vuole essere informato su un argomento si deve attrezzare, non lo può fare attraverso strumenti banali. L'evoluzione del giornalismo scientifico è uno dei problemi di civiltà del nostro paese e chi si occupa di scienza è chiamato a farlo evolvere.

Nello specifico della vita di tutti i giorni, quello che è ragionevole o irragionevole può venire modificato dalla successiva ricerca scientifica. Questo fa parte di un dialogo che evolve, progredisce: a volte può arrivare a stringere i confini, addirittura toccando direttamente il lavoro di ricerca, ma in generale il dialogo definisce confini in cui il ricercatore può muoversi con facilità.

Il vero problema della libertà della ricerca non è che qualcuno ponga dei limiti, ma che qualcu-

no dica al ricercatore ciò che deve fare. 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, determina la libertà della ricerca. Nella maggior parte dei paesi europei i finanziamenti alla ricerca non sono aumentati e, dove aumentano, sono sempre e ossessivamente finalizzati a obiettivi pratici e di breve periodo. Questo atteggiamento può essere giustificato per le associazioni che raccolgono fondi per sostenere specifiche ricerche, ma, di fatto, sta inaridendo la sorgente che porta allo sviluppo della ricerca.

Ci sono molti modi di condizionare una ricerca e le scelte della priorità. In un meccanismo semplificato si presuppone che, anche se il finanziatore dice al ricercatore cosa sia prioritario, quest'ultimo, in realtà, continui a occuparsi di ciò che lo interessa personalmente. Ciò non è sempre vero, perché le pressioni di tipo economico sono forti e spesso portano alla scelta di progetti applicativi.

Alla fine, un po' paradossalmente, chi protegge la ricerca di base, quella con meno ricadute, continua a essere la comunità scientifica.

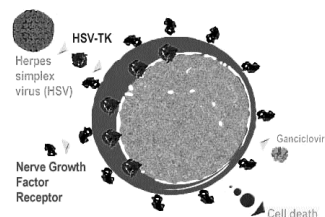
In Italia, quando si parla di etica della ricerca scientifica, di etica della sperimentazione clinica, si fa un gran discutere su ciò che si deve fare e ciò che non si deve, ciò che è autorizzato e ciò che non lo è. Ma mi sembra più importante e interessante l'incidenza della moralità sulla dinamica della conoscenza scientifica. Un'espressione americana, *Bad science, bad ethics*, indica chiaramente che ciò che non corrisponde alla dinamica della conoscenza scientifica non può essere neanche eticamente accettabile.

Riguardo l'accettabilità e la fattibilità in ricerca, un'indagine passa attraverso diversi fasi: dalla ricerca di base a quella preclinica fino a quella clinica. È un processo continuo che parte dalla formazione dell'idea, la sua verifica e la dimostrazione che funziona.

In pratica si cerca un modello animale la cui patologia sia il più possibile simile a quella umana e si cerca di verificare se la terapia funziona realmente; in caso positivo si passa al disegno dello studio sperimentale.

Naturalmente sappiamo bene che i modelli preclinici non predicono tutto: ci sono stati esempi di fallimenti clamorosi; quindi il passaggio più delicato è lo studio clinico, l'unico che possa veramente confermare l'efficacia di una terapia. Il ricercatore per primo deve essere convinto, poi deve convincere il comitato etico che quel passaggio è giustifica-





Il trapianto di midollo osseo, terapia di elezione in molti tumori può sviluppare nei pazienti trapiantati una grave forma degenerativa, denominata *graft versus host disease* (GVHD).

Essa può essere evitata introducendo un gene TK nelle cellule del midollo osseo del donatore e somministrando al paziente, in caso di intolleranza grave, il ganciclovir che le uccide selettivamente.

to. Il che significa sostanzialmente che quello che è stato fatto rappresenta una base ragionevole per giustificare la fase clinica di sperimentazione. Il tipo di ricerca in qualche modo condiziona, ma non in termini assoluti: il metodo rimane sempre lo stesso. Per esempio, per introdurre una nuova terapia genica per il diabete, occorre confrontarsi col fatto che esiste una terapia consolidata per il diabete, l'insulina, con dei limiti e delle complicanze a lungo termine, ma efficace. Invece, di fronte a una rara malattia genetica neurodegenerativa, che porta rapidamente il paziente a morte, senza che la medicina possa produrre una terapia efficace, il problema potrebbe porsi in termini diversi. Ma fino a un certo punto, perché il fatto che non ci siano alternative non esime il ricercatore dall'applicazione rigorosa della procedura. 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 l'ipotesi terapeutica è valida, deve essere condotto in modo uguale per le due patologie.

Recentemente, in Italia, sono stati trasferiti in periferia molti meccanismi di approfondimento tecnico per l'approvazione degli studi clinici e si è data maggiore responsabilità ai comitati etici. Personalmente, da quando sono entrato nel comitato etico, ho fatto maturare l'esigenza che i nuovi protocolli di studio non

vengano portati direttamente al comitato, ma debbano subire prima la revisione scientifica, esclusiva e approfondita, di tre esperti internazionali possibilmente non italiani. Il lavoro del comitato partirà quindi dal supporto di un tecnico di settore, perché non c'è comitato etico al mondo che possa conoscere tutto. O il comitato viene riformato ogni volta su un tema oppure si dota di un'informazione tecnica aggiornata e competente.

Non vorrei che chiudessimo questa conversazione 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. Con questa realtà siamo chiamati a fare i conti. La questione davvero interessante, per l'uomo e per noi, è che possiamo renderci conto davvero della realtà, cioè comprenderne aspetti, problemi, ricadute.

Come sempre, la realtà si rende evidente attraverso un'esperienza. Poiché noi non possiamo fare se non pochissime e limitate esperienze, siamo grati al professor Bordignon che ci ha comunicato la sua esperienza, perché la realtà diventi nostra, la conoscenza della realtà diventi nostra.

v