

Scienza e filosofia

Economia più attenta al sociale, un convegno alla Luiss

Giovedì 9 a Roma alla Luiss (via Pola 12) si svolge il convegno «Radici e prospettive di un'economia più attenta al sociale», promosso da Assonime, curato dalla Fondazione Bruno Visentini e NeXt. Alla relazione introduttiva di Sebastiano Maffettone seguiranno interventi di don Emilio Bettini, Gustavo Visentini, Enrico Giovannini. Tra i partecipanti anche Stefano Micossi, Innocenzo Cipolletta, Luigi Abete



CLAUDE BERNARD (1813-1878)

Il padre della fisiologia



VIVISEZIONE | Claude Bernard mentre esegue e spiega un esperimento. Olio su tela di L.-A. Lhermitte, «Laboratorio di fisiologia», 1889, Università di Parigi Sorbona

Ha introdotto il concetto chiave di omeostasi, sezionato fegato, pancreas, studiato il ruolo dei globuli rossi, gli effetti del curaro. Con lui la medicina è diventata scienza sperimentale

di **Fiorenzo Conti e Gilberto Corbellini**

A livello di cultura popolare e anche scientifica, quasi tutti conoscono il contributo di Louis Pasteur alla medicina, o quelli di Darwin o di Watson e Crick alla biologia. Ma pochi saprebbero spiegare perché i fisiologi, i patologi e i farmacologi considerano Claude Bernard, di cui quest'anno ricorre il bicentenario della nascita, una figura non meno importante. Chi ha studiato medicina ricorda vagamente che Claude Bernard incarna la trasformazione della medicina da empirica in sperimentale: ma Bernard non ha identificato la causa di alcuna malattia né trovato alcuna terapia. Allora in che senso ha concorso alla nascita della moderna medicina scientifica? La saga che si sta consumando intorno all'uso cosiddetto "sperimentale" di cellule staminali mesenchimali, una saga che si profila con conseguenze tragiche nel nostro Paese, dimostra che troppi ricercatori e medici che studiano la fisiologia normale e patologica della vita si sono allontanati dai principi razionali del "ragionamento sperimentale" che Bernard illustrò, anche in bella prosa, nel 1865, scrivendo l'*Introduction à la médecine expérimentale*. Un testo chiave del pensiero medico, in cui veniva spiegato come lo studio della fisiologia e della patologia poteva diventare scientifico e consentire una rivoluzione terapeutica. Rivoluzione avvenuta di lì a qualche decennio e che ha reso la medicina finalmente in grado di curare malattie e migliorare la salute. L'*Introduction* rimane qualcosa di più che un testo di teoria biomedica: con un'enfasi speciale ma senza sbagliare, addirittura

Henry Bergson, celebrando nel 1913 al Collège de France il primo centenario della nascita di Bernard, lo equiparava al *Discorso sul metodo* di Descartes. Infatti, si tratta di un discorso sul metodo per studiare scientificamente la logica funzionale degli organismi viventi, che nel frattempo erano diventati qualcosa di epistemologicamente del tutto nuovo. Claude Bernard è giustamente una gloria francese: il primo scienziato a cui sono stati concessi i funerali di Stato. La sua biografia scientifica è stata passata al setaccio. Se ci sono pochi dubbi sui suoi risultati scientifici e il senso della sua epistemologia, la ricchezza analitica dei suoi ragionamenti filosofici, talvolta anche contraddittori, non si lascia tuttavia facilmente schiacciare su qualche semplificazione radicale.

IL CONVEGNO A ROMA

Con il patrocinio dell'Ambasciata Francese e dell'Accademia Nazionale dei Lincei, martedì 7 maggio alle ore 9,00 si terrà a Roma presso l'Accademia Nazionale dei Lincei (via della Lungara 230) una giornata dedicata a «L'eredità scientifica di Claude Bernard». L'iniziativa è stata sostenuta dalla Fondazione Giorgini e organizzata da Fiorenzo Conti e Gilberto Corbellini. Tra i relatori, anche Giovanni Berlucci, Roberto Cordeschi, Laurent Lotson, Paolo Mazzarello e Michel Morange. Per il programma: <http://www.lincei.it/files/documenti/Bernard.pdf>

Dopo l'iniziale aspirazione verso una carriera letteraria, ha scoperto la passione per la ricerca fisiologica, imparando da François Magendie le tecniche della sperimentazione sugli animali. Ma si è anche impadronito di metodologie per lo studio o dissezioni a livello fisico-chimico delle funzioni organiche, nel contesto della rivoluzione descrittiva dell'anatomia animata che, dagli anni Quaranta dell'Ottocento, fondava progressivamente tutti i processi fisiologici sulla cellula come unità elementare della vita. Bernard ha così potuto fare numerose scoperte fondamentali, in qualche caso con esperimenti indimenticabili per la loro geniale semplicità, che gli avrebbero potuto valere più di un Premio Nobel se fosse già stato istituito. Tra queste, la funzione glicogenetica del fegato, gli effetti del curaro che hanno fatto della placca motrice (una forma semplificata di sinapsi che si stabilisce tra la terminazione nervosa e la fibra muscolare scheletrica) una necessità logica, il ruolo dei globuli rossi nel trasporto dell'ossigeno; senza dimenticare le ricerche sulla funzione pancreatica, la corda del timpano, il calore animale, eccetera.

Bernard ha però soprattutto dimostrato, attraverso l'analisi del modo di fare ricerca fisiologica, che il metodo che le scienze della vita devono e possono utilizzare per far avanzare le conoscenze scientifiche è lo stesso delle scienze fisiche e chimiche. Ciò quello sperimentale. Il metodo o ragionamento sperimentale per Bernard ha l'obiettivo e consente di stabilire le leggi che governano i fenomeni naturali (si tratti della sintesi del glicogeno o dell'andamento di una malattia) creando in laboratorio le condizioni per ottenere fatti o osservazioni controllate che avvallino o confutino un'ipotesi, concepita sulla base di qualche osservazione problematica o anche come intuizione. Bernard ha elaborato, sulla base di una generalizzazione della logica che governa i processi fisiologici osservati nei loro funzionamento operativo, un'idea chiave per dare alla fisiologia uno statuto epistemologico autonomo, cioè quella di *milieu intérieur* o ambiente interno. L'attività organizzata delle strutture costitutive della vita sono volte a mantenere la stabili-

tà di tale ambiente, quale condizione perché l'organismo possa sopravvivere e agire nell'ambiente.

Da questa idea sono derivati gli studi sperimentali più avanzati sui meccanismi di regolazione che modulano i parametri fisiologici vitali, come il pH del sangue, per mantenerli all'interno di uno spettro compatibile con la vita. La deviazione da questa condizione, definita nel 1929 da Walter Cannon "omeostasi", dà luogo a manifestazioni che diventano di interesse per i medici, nel senso che possono essere patologie. Per Bernard fisiologia e patologia non si occupano di processi che hanno una natura diversa, per cui salute e malattia non sono condizioni ontologicamente separabili.

Si tratta di parametri biochimici e attività cellulari che se sono mantenute dinamicamente stabili da meccanismi regolatori selezionati nel corso dell'evoluzione, consentono all'organismo di condurre una vita "libera e indipendente". Mentre cambiamenti negli equilibri dinamici dell'ambiente interno che hanno luogo in risposta a stimoli aggressivi o tossici provenienti dall'esterno, possono mettere a rischio la sopravvivenza e riproduzione dell'organismo. Il primo insieme di condizioni sono definibili come salute, mentre le malattie insorgono come risposte a stimoli nocivi, che producono deviazioni nei processi che fanno funzionare adattativamente l'organismo.

Bernard ha fornito alla fisiologia e alla medicina un modo di pensare, che è stato indubbiamente aggiornato dalle scoperte della genetica e integrato dalla descrizione dei meccanismi dell'evoluzione biologica, grazie al quale le scienze della vita hanno superato l'empirismo, acquisendo lo statuto di scienze sperimentali a tutti gli effetti. Il fisiologo francese è anche riuscito a navigare con grande intelligenza tra la Scilla del materialismo e la Cariddi del vitalismo, tenendosi operativamente fermo nel ragionamento metodologico, nonostante alcuni passaggi enfatici e filosoficamente ambigui, alle condizioni attraverso cui è possibile specificare, su basi sperimentali, sia il determinismo chimico-fisico sia la creatività della vita.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Perché siamo asimmetrici?

di **Arnaldo Benini**

Il libro è il resoconto delle indagini di neuroscienza comparata sull'asimmetria del sistema nervoso centrale, cui gli autori contribuiscono con lavori pionieristici di grande interesse per la comprensione del cervello umano. Sono studiati uomini, primati e mammiferi evoluti, ma anche lucertole, pesci, uccelli, topi, api, formiche, calamari, pulcini e altri animali grandi e piccoli. La scaltrezza delle strategie per studiare il comportamento è interessante quanto i risultati. Fino a circa 20 anni fa, l'asimmetria strutturale e funzionale degli emisferi cerebrali, con i centri del linguaggio a sinistra e la preponderanza della mano destra, era considerata una caratteristica solamente umana, dovuta alla rigorosa lateralizzazione del linguaggio. Essa invece è presente in molte specie, in tutti i vertebrati fino a esseri con un sistema nervoso di pochi gangli.

Essa potrebbe essere tanto diffusa quanto la quasi universale (ed evolutivamente non facilmente spiegabile) decussazione delle vie ascendenti e discendenti del cervello, con eccezione dell'olfatto. Esso non è non incrociato, ma tuttavia asimmetrico per la prevalenza destra. L'asimmetria potrebbe risalire a un remotissimo progenitore (un verme?), oppure, per alcuni autori, persino a un essere unicellulare. L'asimmetria funzionale del sistema nervoso è antecedente allo sviluppo e all'asimmetria del cervello biemisferico. Una delle prime prove dell'asimmetria cerebrale non umana fu che gli uccelli canterini, dopo il taglio del nervo sinistro della lingua, perdevano la voce, intatta dopo il taglio del nervo destro. L'asimmetria vale anche per la percezione del canto da parte dei passeracei: è più intensa nell'area uditiva dell'emisfero destro per un canto familiare e a sinistra per un canto di altre specie. L'asimmetria potrebbe essere (o esser diventata nel corso dell'evoluzione) una caratteristica universale della materia vivente. La lateralizzazione è un evento della selezione naturale, e per questo deve aver portato a vantaggi evolutivi, non sempre evidenti. I passi cruciali dell'evoluzione umana (linguaggio, prevalenza della mano destra, lavorazione d'utensili) sarebbero stati preceduti dalle asimmetrie degli emisferi.

La lateralizzazione del linguaggio nell'emisfero sinistro ha il vantaggio della prossimità con i centri prefrontali dell'autocoscienza (di cui il linguaggio è lo strumento) e dell'area motoria della mano prevalente. Essa inoltre evita un inutile duplicato e la competizione con l'emisfero destro, libero per altre funzioni. Lo svantaggio è che in caso di lesione dei centri del linguaggio, l'emisfero destro non può sostituirli, nemmeno parzialmente. Lo sviluppo di due occhi è stato fondamentale nel processo di la-

teralizzazione. In pesci e uccelli, in cui i nervi ottici sono totalmente decussati e quindi stimolano solo l'emisfero controlaterale, gli occhi laterali comportano il vantaggio di un ampio campo visivo con due immagini diverse, se necessario con fuochi diversi. Lo svantaggio è che per sincerarsi della presenza di una preda o di una minaccia gli animali devono girare la testa, un movimento che può attirare l'attenzione della preda o del predatore. Negli uccelli l'asimmetria funzionale degli occhi è netta: col sinistro (che informa l'emisfero destro) si guardano dai pericoli, col destro cercano il cibo e distinguono forme e colori.

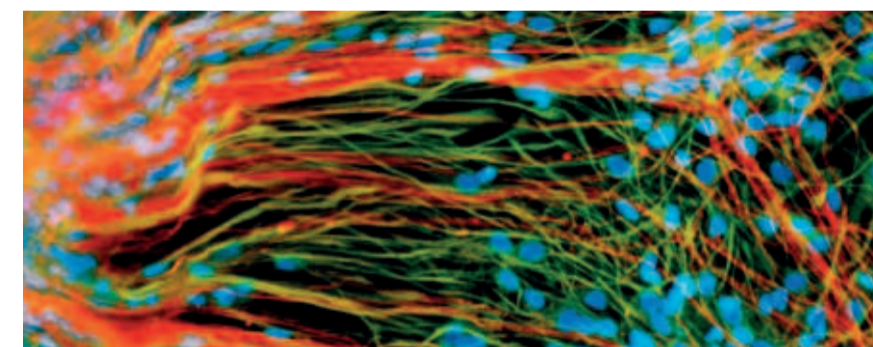
Rospì, lucertole, pulcini, cavalli, alcuni primati guidano l'approccio sessuale con l'occhio sinistro. Il calamaro può assumere in una metà del corpo un colore amabile verso la femmina, e dall'altra un colore minaccioso verso un possibile rivale. La predominanza del campo visivo destro nella reazione ai predatori è comune a molte specie. In uomini, primati e molti altri vertebrati l'emisfero destro valuta le proprietà globali e non individuali di ciò che ha di fronte, ha una maggiore percezione spaziale grazie al lobo parietale, presta attenzione a stimoli nuovi, è attivo nelle emozioni negative e nell'aggressività, è facilmente distratto (in ciò contrastato dall'emisfero sinistro) ed è sensibile all'alcol. L'emisfero destro risponde a stimoli inattesi e a emozioni intense, quello sinistro a stimoli familiari. Lo stress cronico nell'uomo può portare a una dominanza dell'emisfero destro, con cambiamento di carattere. L'orecchio destro (che informa l'area acustica dell'emisfero sinistro) è attento al significato di ciò che sente, quello sinistro all'emotività. L'interazione fra i due emisferi è cruciale per modulare la collaborazione: l'emisfero sinistro valuta le possibilità future, quello destro integra le informazioni in una coerente visione del passato. I due emisferi lavorano simultaneamente a compiti diversi e fondamentali per l'esistenza, senza che la coscienza ne sia cosciente. La corteccia dell'emisfero sinistro negli adulti umani è più voluminosa di quella destra.

Alcuni pazienti con demenza senile frontotemporale manifestano un'inattesa abilità nel disegno e nella pittura. Essa potrebbe esser dovuta alla diminuzione della prevalenza dell'emisfero sinistro, più colpito dalla lesione degenerativa, su quello destro. L'asimmetria del sistema nervoso è decisiva per il comportamento degli esseri viventi, con costanti (come le caratteristiche dell'emisfero cerebrale destro) che si ripetono in specie distanti nell'evoluzione, fino all'uomo.

ajb@bluewin.ch

© RIPRODUZIONE RISERVATA

L.J. Rogers, G.Vallortigara, R.J. Andrew, *Divided Brains The Biology and Behaviour of Brain Asymmetries*, Cambridge University Press, Cambridge, New York, pagg. 229, € 28,00



STAMINALI | Precursore di cellule nervose creato in laboratorio, University of Wisconsin-Madison

RICERCA FARMACEUTICA

L'inganno dei test truccati

di **Ermanno Bencivenga**

Quando prendiamo un farmaco per una patologia cronica come l'ipertensione o il diabete, lo facciamo per vivere meglio e più a lungo, non per abbassare i nostri valori numerici in certe misurazioni. Questi valori sono «parametri surrogati», cioè segnali che dovrebbero corrispondere a benefici (o danni). Come si determinano i benefici? In una disciplina empirica qual è la medicina contemporanea, si dovrebbe farlo con studi statistici di ampia portata che valutino l'effetto a lungo termine del farmaco rispetto ai suoi concorrenti. Ma le industrie farmaceutiche realizzano i loro profitti durante gli

anni in cui detengono un brevetto, quindi hanno tutto l'interesse ad accelerare il processo di approvazione delle loro scoperte. La maggior parte degli studi su cui è basato tale processo è finanziata dalle industrie stesse e così i parametri surrogati vengono spesso usati per abbreviare i tempi: se i valori numerici migliorano, si dichiara che il farmaco è benefico. Talvolta il punto d'arrivo di questa scorciatoia è un disastro.

Per anni l'aritmia cardiaca era stata considerata un parametro surrogato del rischio di fatalità in pazienti reduci da un infarto miocardico e numerosi farmaci erano presenti sul mercato e regolarmente prescritti per ridurla. Quando però fu condotto uno studio di ampiezza adeguata per verificare i reali benefici, i risultati furono ben diversi da quelli previsti. Il Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (Cast)

durò dal 1986 al 1998 e coinvolse oltre 1.700 pazienti in 27 centri clinici, dimostrando che tre dei farmaci in questione riducevano sì l'aritmia ma erano correlati a un numero maggiore, non minore, di

Big Pharma fattura ogni anno 600 miliardi di \$ e ne spende il 25% in attività promozionali: rappresentanti, conferenze corsi di aggiornamento, spot

morti. Oggi quei farmaci sono prescritti raramente, ma si ritiene che prima di tale mutamento di paradigma abbiano causato più di centomila morti inutili.

Ho scelto questo esempio fra i moltissimi

descritti in *Bad Pharma* da Ben Goldacre, medico e titolare della rubrica *Bad Science* su «The Guardian», perché meglio di altri dimostra che il problema da lui illustrato con dovizia di dettagli è politico, e non dipende dalla malafede o avidità di particolari individui. Una medicina senza farmaci è impossibile e, siccome in medicina rimangono ancora gravissimi enigmi privi di soluzione, la ricerca di nuovi farmaci è un compito di vitale importanza. L'unico modo sensato di stabilire la validità di un farmaco è quello di confrontarlo con le alternative, con studi rigorosi prima dell'approvazione e poi con un monitoraggio costante e capillare, oggi perfettamente possibile visto che ogni medico lavora con un computer sulla scrivania.

Questa incombenza però non può essere lasciata nelle mani di un'industria che fattura globalmente ogni anno 600 miliardi di dollari ed è in grado di comprare chiunque. Nella migliore delle ipotesi, tale scelta provocherà occasionali tragici errori come quello messo in luce dal Cast; in situazioni meno rosee, causerà l'emergere di avidità e malafede, e dei mille orrori raccontati da Goldacre, il quale non a caso inizia il suo libro con l'augurio che i lettori ne escano furibondi.

Gli studi su cui è basata l'approvazione di un farmaco sono condotti su pazienti poco rappresentativi della popolazione reale; lo confrontano non con i migliori alterna-

tive esistenti ma con un placebo (quindi al massimo dimostrano che il farmaco è meglio di niente); non dichiarano in anticipo gli effetti cercati o non rispettano quel che hanno dichiarato trovando invece per strada, dopo aver raccolto i dati, una qualsiasi rilevanza statistica favorevole. Se non sono positivi, non vengono pubblicati; se lo sono, l'industria si premura spesso di far scrivere gli articoli relativi dai propri *ghostwriters* e poi di ottenere la firma di opportuni accademici dietro lautissimi compensi per le loro "consulenze". Le prestigiose riviste su cui gli articoli sono pubblicati ricavano buona parte dei loro utili dalle inserzioni commerciali delle industrie farmaceutiche e dall'enorme quantità di *reprints* che le industrie comprano a caro prezzo per distribuirli a titolo "informativo" ai medici. E questa è solo la punta dell'iceberg del me-

cansimo pubblicitario: Big Pharma spende il 25% delle sue entrate (il 25% di 600 miliardi di dollari!) in attività promozionali: rappresentanti che dedicano il loro tempo ad acquisire una sospetta familiarità con i medici, conferenze e corsi di aggiornamento che hanno lo scopo di reclamizzare prodotti, spot che manipolano il pubblico e patologizzano semplici disagi. Tutto questo, ripeto, è orribile, e la lettura di *Bad Pharma* è un atto doveroso; ma la soluzione, insiste Goldacre, non può essere eliminare l'industria farmaceutica. Può solo essere proteggerla da se stessa: assumere insieme, da cittadini di Paesi democratici, il compito politico di guidarla con regole appropriate a metodi ed esiti più ragionevoli, facendo in modo che avidità e malafede non siano più le caratteristiche "vincenti" in un campo così delicato e decisivo per la nostra esistenza e il nostro benessere.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Ben Goldacre, *Bad Pharma: How Drug Companies Mislead Doctors and Harm Patients*, Faber and Faber, New York, pagg. 448, € 28,00