

Capitolo 8

Arturo Falaschi

Nato a Roma nel 1933, e laureatosi in Medicina e Chirurgia a Milano nel 1957, Arturo Falaschi è, dal 1° aprile 2004, professore a contratto di biologia molecolare alla Scuola Normale di Pisa, dove insegna genetica molecolare, e distinguished scientist presso il Centro Internazionale di Ingegneria Genetica e Biotecnologia (ICGEB) di Trieste. Dopo la laurea, ha svolto attività di ricerca negli Stati Uniti, prima nel Winsconsin e poi a Stanford. Dal 1966 al 1979 è stato professore di biologia molecolare all'Università di Pavia. Dal 1970 al 1987 è stato direttore, a Pavia, dell'Istituto di Genetica Biochimica ed Evoluzionistica del CNR. Dal 1982 al 1989, ha diretto il progetto finalizzato "Ingegneria Genetica" del CNR, ente del cui consiglio direttivo ha fatto parte dal 1999 al 2003. Inoltre, nel 1987 è diventato direttore della componente di Trieste dell'ICGEB, da lui fondato e di cui è stato direttore generale dal 1989 al 2004. I suoi attuali interessi scientifici riguardano l'isolamento e la caratterizzazione delle fonti di replicazione del DNA nelle cellule umane, la purificazione e la caratterizzazione di diverse DNA-elicasi umane, e l'applicazione della genetica molecolare alla medicina. Membro dell'Accademia Europaea e della Third World Academy of Sciences, è autore di oltre 130 pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali.

D.: Professor Falaschi, ci racconti un po' di lei. Quanti anni ha? Dove vive? Di cosa si occupa?

R.: Ho 72 anni e vivo, ormai da un po' di tempo, tra Trieste e Pisa, essendo dal 1° aprile 2004 professore a contratto di biologia molecolare presso la Scuola Normale, dove tengo un corso di genetica molecolare sugli aspetti molecolari legati alla funzione del genoma. Nella mia carriera mi sono sempre occupato di biologia e di genetica molecolare: in particolare, io studio a livello molecolare la replicazione del DNA umano e la regolazione di tale replicazione. Quindi mi definisco, di solito, un biologo molecolare, sebbene mi collochi un po' a cavallo tra la genetica e la biochimica: per i biochimici sono un genetista, mentre per i genetisti sono un biochimico!

D.: Che differenza esiste tra la genetica molecolare e la biologia molecolare? Immagino che non siano sinonime...

R.: La genetica molecolare è più concentrata sul DNA, e si può considerare una branca della biologia molecolare. Dunque, io sono soprattutto un genetista molecolare, in quanto mi occupo da sempre del DNA, delle sue funzioni principali, e degli enzimi che agiscono su di esso. La genetica molecolare costituisce la base molecolare dell'eredità genetica, e nacque quando in genetica fu possibile studiare quest'ultima in maniera un po' più formale, cioè avendo un'idea della sua base materiale. La biologia molecolare costituisce un settore molto ampio: oltre alla genetica molecolare comprende, per esempio, la proteomica e la strutturalistica, due branche molto importanti che studiano la funzione delle proteine indipendentemente dal substrato su cui esse agiscono.

D.: Come si è avvicinato alla scienza?

R.: Tramite la medicina, perché mi laureai in medicina e chirurgia. Da piccolo avevo curiosità assai estese, e non solo scientifiche. La scienza mi interessava molto, e in particolare, all'età di 11-12 anni, la fisica. Mi è sempre piaciuta molto anche la storia: mi attraevano sia l'aspetto storico delle varie discipline che studiavo, sia l'idea di esplorare altri paesi. Nella mia famiglia non c'era nes-

suno che si occupasse di medicina o di scienza, per cui la mia passione per la scienza in generale è nata del tutto spontaneamente. Terminato il liceo classico, che avevo frequentato a Milano, mi orientai verso la medicina con l'idea di fare il medico, lavoro che poi effettivamente feci per un po' di tempo. Sin dall'inizio dei miei studi cercai di approfondire l'aspetto scientifico degli argomenti, ma, soprattutto negli ultimi anni del corso di laurea, ebbi la sensazione che la dottrina medica di allora rimanesse troppo in superficie, non approfondisse le varie problematiche. Quando mi laureai io, erano gli anni in cui venivano compiute le scoperte più importanti per quanto riguarda il campo della biologia molecolare, allora agli albori: la struttura e le principali proprietà della molecola del DNA, eccetera. Tutto ciò mi appassionò molto, e capii che, per poter affrontare e risolvere i problemi di salute delle persone, sarebbe stato necessario studiare a fondo gli aspetti della nascente biologia molecolare. Quindi, io ho sempre creduto nella base molecolare della medicina, cioè in quella che oggi si chiama *medicina molecolare*: perché si affermasse l'idea secondo cui la medicina avrebbe ricevuto le proprie risposte fondamentali dalla biologia molecolare dovette passare molto tempo, assai più di quanto potessi pensare; io, invece, lo avevo capito già nel 1957, quando mi laureai all'Università di Milano.

D.: Cosa ha fatto, una volta laureato?

R.: Poco prima e poco dopo il conseguimento della laurea avevo avuto modo di frequentare e di praticare la clinica, prima lavorando al Policlinico di Milano e, in un secondo momento, come medico militare. Poi avvenne l'incontro con il gruppo di Pavia di Adriano Buzzati Traverso, il quale mi stimolò e incoraggiò molto verso la ricerca di base in biologia. Parlando con lui, già negli anni '58-'59 iniziai a dedicarmi allo studio degli enzimi che agiscono sul DNA – i quali erano appena stati scoperti – trovandoli l'argomento più appassionante. Così, grazie a una borsa di studio procuratami da Buzzati Traverso, andai a Ferrara presso il bra-

vissimo medico biochimico Enzo Boeri, dell'Istituto di fisiologia umana, per imparare un po' di enzimologia, poiché non la conoscevo. Boeri era il miglior enzimologo italiano, e mi fu consigliato da Buzzati Traverso quando gli espressi la mia intenzione di studiare gli enzimi che agiscono sul DNA. Lavorai con lui per un paio di anni, dal '59 – quando fui congedato dal servizio militare – al '61. Terminata questa mia borsa di studio finanziata dal Comitato Nazionale per le Ricerche Nucleari, nato pochi anni prima, e morto nel frattempo Boeri, sempre grazie a Buzzati Traverso ebbi la possibilità di andare a fare ricerca negli Stati Uniti.

D.: Come è proseguita, a quel punto, la sua carriera?

R.: Nel '61-'62 lavorai come *postdoctoral fellow* all'Università di Madison, nel Wisconsin, assieme all'indiano Gobind Khorana, un chimico che all'epoca faceva sintesi di DNA. Con lui iniziai a occuparmi delle RNA-polimerasi. Alcuni anni dopo, nel '68, Khorana ricevette il premio Nobel per la medicina, avendo contribuito alla decifrazione del DNA. Dopo l'esperienza all'Università di Madison, andai a Stanford, dove dal '62 al '66 rimasi a lavorare, come *postdoctoral fellow*, al fianco di Arthur Kornberg, che all'epoca aveva già ricevuto il premio Nobel. Con lui entrai veramente nel campo che mi appassionava: quello della sintesi enzimatica del DNA e degli enzimi che agiscono su di esso. Successivamente, tornai a Pavia. Nel frattempo – per la precisione, nel '63 – Buzzati Traverso si era trasferito a Napoli, dove aveva creato, con Luca Cavalli Sforza, il LIGB, cioè il grande Laboratorio Internazionale di Genetica e Biofisica, del quale le avrò senz'altro parlato pure Boncinelli: infatti lo feci entrare io lì, in quanto ero membro della commissione deputata all'assegnazione delle borse di studio cui egli aveva concorso intorno al '67. Il LIGB è diventato poi IIGB per la sostituzione della parola "Laboratorio" con la parola "Istituto" e, da poco, in seguito all'ultima recente riforma degli enti di ricerca, si è "trasformato" in IGB, Istituto di Genetica e Biofisica,

del CNR. Ebbene, il LIGB aveva una sezione a Pavia, dove lavorava Cavalli Sforza, e io nel '66, tornato dagli Stati Uniti, vi entrai con un contratto di ricercatore. Sempre nel '66, vinsi un concorso per assistente universitario all'istituto di genetica dell'università, ma vi rinunciai per rimanere nel CNR. Inoltre, quello stesso anno diventai professore incaricato di biologia molecolare, insegnamento che tenni sino al '79, quando, dovendo scegliere tra l'università o il CNR, optai per quest'ultimo.

D.: Quindi, per un po' la sua carriera si è svolta a Pavia...

R.: Sì. Io rimasi a Pavia come incaricato di biologia molecolare e nel 1970 vi fondai, nell'ambito del CNR, il Laboratorio Internazionale di Genetica e Biofisica. Quando nacque, il LIGB di Pavia era un'iniziativa mista del CNRN, dell'Euratom e del CNR, con un grosso finanziamento della Rockefeller Foundation, mentre oggi fa parte per intero del CNR. La struttura divenne indipendente grazie alla mia attività in tale direzione, e acquisì il nome di Istituto Internazionale di Genetica e Biofisica, mentre da un paio di anni si chiama, invece, Istituto di Genetica Molecolare. Io ne fui il primo direttore – carica che mantenni fino al 1987, quando ormai dalle 4 persone iniziali che vi lavoravano si era passati a circa 90 tra operatori del CNR, universitari distaccati, borsisti e studenti – riuscendo a farla crescere sia come numero di ricercatori sia fisicamente, e regalándole, nell'84, una sede molto bella all'interno del nuovo campus universitario. A Pavia, quindi, misi in piedi un gruppo di ricerca e continuai a occuparmi di replicazione e regolazione del DNA, e di riparazione del danno ad esso provocato dagli enzimi e dei relativi aspetti molecolari. Il 31 marzo dell'87, come ho accennato poc'anzi, mi dimisi da direttore di questo istituto, nonché da direttore del progetto finalizzato "Ingegneria genetica" – lanciato dal CNR nell'82 – in quanto nel frattempo mi si era presentata un'opportunità per la quale avevo deciso di trasferirmi a Trieste dal 1° aprile dello stesso anno.

D.: Di che opportunità si trattava?

R.: Intorno agli anni 1983-84, il governo italiano cominciò a considerare l'idea di fare un'offerta per la sede del costituendo ICGEB, il Centro Internazionale di Ingegneria Genetica e Biotecnologia, promosso dalle Nazioni Unite. Io, in qualità di consulente per la genetica dell'allora ministro della Ricerca, Luigi Granelli, fui così incaricato di promuovere la candidatura italiana. Accompagnai il ministro in varie missioni, tra cui la più importante fu quella in India, dove stipulammo l'accordo con Indira Gandhi per costruire in Italia e in India, a Nuova Delhi, due laboratori gemelli ma con direzione generale a Trieste. Nel 1986 la candidatura italiana vinse, e nell'87 fui nominato direttore della componente triestina dell'ICGEB. Dopo due anni il direttore del Centro, un americano, lasciò l'incarico, che andai a ricoprire io, mentre il mio venne assegnato all'argentino Francisco Baralle. Il Centro partì assolutamente da zero, con un edificio provvisorio privo persino di scrivanie. Cominciai a reclutare varie persone e quando, nell'aprile 2004, ne lasciai la direzione, vi lavoravano circa 400 persone in totale, di cui 200 a Trieste e altrettante in India, provenienti da una quarantina di paesi diversi. A quel punto, il *board of governance* dell'ICGEB creò per me il posto di *distinguished scientist*: così, lì ho ancora un gruppo di ricerca, ma non più mansioni di gestione. Contemporaneamente, il 1° aprile 2004, la Scuola Normale di Pisa mi aveva offerto un posto di professore a contratto di biologia molecolare. Perciò, oggi divido il mio tempo tra il gruppo di ricerca di Trieste – il lavoro più di “politica internazionale” col quale aiuto l'odierna direzione dell'ICGEB – e il laboratorio di biologia molecolare della Normale. In quest'ultimo, di cui sono responsabile, sto facendo partire anche un programma di ricerca completamente mio.

D.: Quale attività svolge l'ICGEB, il Centro Internazionale di Ingegneria Genetica e Biotecnologia, da lei fondato?

R.: L'ICGEB è un istituto di eccellenza che si occupa di ricerca e di

formazione per l'ingegneria genetica e per la biotecnologia. Rivolto particolarmente ai paesi in via di sviluppo, rappresenta uno dei più importanti laboratori di biologia esistenti in Italia. Presenta uno spettro di ricerche molto ampio: dalla batteriologia alla proteomica, dallo sviluppo di biotecnologie allo studio della biologia molecolare, dalla microbiologia alla bioinformatica, dalla genetica molecolare umana alla virologia tumorale. Il Centro, in sostanza, si occupa molto di ricerca di base e di ricerca applicata sul versante medico, soprattutto a Trieste. Nella sede di Nuova Delhi viene compiuta anche ricerca biologica applicata in campo agricolo: si studiano i geni che permettono sia la crescita delle piante in condizioni di alta concentrazione salina e di scarsità d'acqua, sia l'attività citocida di alcune tossine batteriche nei confronti di larve parassite del riso, sia, ancora, l'induzione in piante di cotone di una maggior resistenza agli insetti. Quindi, il Centro ha una lunga serie di progetti che mirano a differenti obiettivi: capire alcuni processi fondamentali, come ad esempio nel caso del mio programma o di quello di Baralle; mettere a punto metodologie di terapia genica, nel caso di Mauro Giacca; oppure studiare e capire determinate malattie. In particolare, vi vengono studiati virus responsabili di importanti patologie: in Italia, Lawrence Banks si occupa di un papillomavirus, Oscar Burrone dei retrovirus, lo stesso Giacca dell'HIV, e Francisco Baralle si è occupato a lungo dell'epatite B. In India, invece, per quanto riguarda la ricerca medica, si studiano l'epatite E, il dengue e la malaria. Il vantaggio della biologia di oggi sta nel fatto che la sua ricerca di base e il suo aspetto applicativo risultano molto vicini: perciò, in essa non ha senso distinguerli.

D.: A ciò, come accennava, si aggiunge un'attività di formazione svolta dal Centro...

R.: Sì, l'ICGEB svolge attività di ricerca ma anche un'intensa attività di formazione, attraverso una ventina di corsi all'anno di dottorato, borse di studio, eccetera. Al Centro di Trieste lavora

uno staff permanente composto da una trentina di persone, tra ricercatori e tecnici di vari paesi, compresa l'Italia; le restanti 170 persone sono tutte borsiste dei circa 40 paesi membri dell'ICGEB, e restano lì da un minimo di 2 a un massimo di 4 anni. All'ICGEB possono venire anche studenti appartenenti a paesi non membri – per esempio, quelli europei e quelli industrializzati – purché usufruiscano di una borsa di studio non pagata dalla struttura. Gli italiani coinvolti nella ricerca, dai semplici studenti di dottorato ai capigruppo, rappresentano circa il 30 per cento dell'intero personale. Quindi, formiamo anche gli italiani: in collaborazione con la SISSA, la Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati di Trieste, teniamo un dottorato in genetica molecolare. Inoltre, abbiamo stipulato una convenzione con la Open University inglese e, da qualche anno, una con la Scuola Normale Superiore: per cui una parte dei dottorandi dell'ICGEB proviene proprio da quest'ultima. Tra l'altro, mio predecessore come docente di biologia molecolare alla Normale era il mio allievo Mauro Giacca – ora direttore della componente triestina dell'ICGEB – il quale, circa tre anni fa, fondò per questa un laboratorio di biologia molecolare presso l'Istituto di fisiologia clinica, del CNR, che lo ospita e con cui è legato da una convenzione. Quindi, i dottorandi in biologia molecolare della Normale possono scegliere di frequentare il laboratorio di Pisa oppure quello dell'ICGEB di Trieste.

D.: Fare il batteriologo è molto diverso dal fare, per esempio, il genetista molecolare, che lavora sull'uomo?

R.: No, è tutto molto collegato. Il bello della biologia sta nel fatto che essa presenta una grande unità di base, per cui i processi fondamentali delle sue varie specialità sono molto simili tra loro: ad esempio, si possono applicare le stesse metodologie per studiare le piante e l'uomo. Ognuno sceglie di occuparsi di un determinato problema, di approfondire un certo meccanismo, ma le metodologie, il modo di pensare e di concepire le problematiche rimangono sostanzialmente invariati. Posso citare, a tal proposito,

il mio caso personale. Nel '66, tornato dagli Stati Uniti, dove avevo lavorato soprattutto sui batteri, mi occupai ancora per diverso tempo di questi microrganismi; in particolare, del *Bacillus subtilis*. Poi, pian piano, a partire dal '68, in collaborazione con alcuni ricercatori di Pavia cominciai a studiare anche le cellule umane, portando avanti sia il programma sull'uomo sia quello sui batteri; finché, a un certo punto, lasciai perdere le ricerche sui batteri e mi concentrai solo sull'uomo. Però, lavorando a livello molecolare, la distinzione tra i batteri e l'uomo è assai labile: tuttora, il batteriologo deve utilizzare le stesse tecnologie di base usate dal biologo molecolare umano. Quindi, all'interno della biologia, chi si forma in un campo non ha difficoltà a passare ad un altro.

D.: La batteriologia, comunque, oggi non è superata...

R.: No, tutt'altro, sia sul piano industriale che su quello della salute: esistono ancora molte forme infettive batteriche, ne nascono di nuove e ne ritornano le antiche. I batteri, rispetto a microrganismi quali i virus, presentano difficoltà di altro tipo, per certi versi anche maggiori, poiché si tratta di organismi molto complessi, caratterizzati da impressionanti interazioni tra i diversi processi che li vedono coinvolti. Quindi, i batteri svelano molti aspetti estremamente difficili da studiare nei sistemi superiori, nonché assenti nei virus. Inoltre, oggi esiste la cosiddetta batteriologia teorica, i cui programmi di ricerca si occupano di introdurre – teoricamente – in un determinato ambiente molecole che svolgono certe reazioni e che sono dotate di certe proprietà, vedendo, dopo, se – e a che punto – venga innescato un processo autosostenuto, omeostatico e in equilibrio con quell'ambiente. Tre o quattro gruppi, all'estero, svolgono questo tipo di ricerche, cosiddette della “cellula elettronica”, cioè volte a stabilire tramite computer il numero minimo di elementi da mettere insieme per creare una struttura autosufficiente, autoregolante. Anche questa è ricerca batteriologica: per via sperimentale cerca di compierla l'americano Craig Venter, mentre altri si limitano, appunto, al piano teorico, cioè

alla simulazione al computer; in Italia, però, dell'approccio sperimentale non se ne occupa nessuno.

D.: Qual è, invece, il ruolo della virologia nella biologia di oggi?

R.: La virologia è un settore di punta, perché le malattie virali pongono la sfida maggiore a chi voglia tenerle sotto controllo. Infatti, i virus sfruttano le stesse proprietà degli organismi che infettano, per cui è difficile trovare molecole o processi talmente selettivi da bloccare solo il virus e non pure la cellula che lo ospita. La virologia è un settore più moderno della batteriologia, ed io, se dovessi occuparmi di malattie infettive, mi interesserei maggiormente a quelle virali. Come ho accennato prima, all'ICGEB si seguono programmi per studiare, ad esempio, le basi molecolari dello sviluppo dell'AIDS, e una serie di programmi più applicativi sui nuovi metodi di ingegneria genetica atti a produrre i vaccini contro le malattie per le quali essi non esistono ancora, oppure a potenziare quelli già esistenti affinché diventino estremamente sicuri ed efficaci. Stiamo studiando, in particolare, vaccini per: l'AIDS, di cui ogni anno muoiono nel mondo circa 3 milioni di persone; per il virus del papilloma umano, responsabile principale del tumore all'utero; per i rotavirus, che nei paesi tropicali sono la causa principale della mortalità infantile, ma che talvolta sono letali anche nel mondo industrializzato, provocando malattie intestinali diffuse e gravi.

D.: Di quali altre malattie si occupa l'ICGEB?

R.: L'ICGEB, oltre alle malattie infettive, si occupa delle malattie ereditarie, causate dalle mutazioni genetiche: un argomento di ricerca particolarmente affascinante. Il Centro studia soprattutto la base molecolare delle malattie ereditarie, con la possibilità di mettere a punto, al riguardo, nuovi sistemi diagnostici e nuovi interventi terapeutici; e ciò in quanto esse sono molto diffuse e stanno diventando sempre più importanti, mentre le altre cause di malattie – in particolare, quelle delle malattie infettive

– tendono a diminuire nei paesi industrializzati. All'ICGEB, poi, si sviluppano modelli clinici e animali per l'analisi molecolare di complesse patologie degenerative cardiovascolari, come l'ipertensione, le dislipidemie o l'aterosclerosi; e si compiono numerose ricerche sul cancro, mirate per esempio alla produzione di anticorpi "umanizzati" contro specifici *target* tumorali. Il mio stesso programma di ricerca, che riguarda la regolazione della replicazione del DNA umano, ha una forte rilevanza per i problemi dell'oncologia, disciplina cui spera di fornire, in futuro, qualche contributo: infatti, la presenza di errori durante i delicati meccanismi duplicativi del genoma umano può comportare un' incontrollata proliferazione cellulare, con conseguente insorgenza tumorale o sviluppo di malattie genetiche ereditarie.

D.: Cosa sono le biotecnologie?

R.: "Biotecnologie" è un termine molto generico, definibile come "uso di strutture e di processi biologici per ottenere beni e servizi". Le biotecnologie sono molto antiche: la fermentazione alcolica praticata dai contadini, ad esempio, è una biotecnologia tradizionale, come pure l'incrocio selettivo praticato dagli allevatori per creare razze pregiate di animali. L'ingegneria genetica, in particolare, è una delle biotecnologie di punta: forse, la più potente tra quelle moderne. Essa nacque quando, nella seconda metà del secolo scorso, le importanti conoscenze acquisite sui processi fondamentali della vita diventarono capacità di intervento. Ciò significa che noi, oggi, conoscendo la base molecolare dell'eredità biologica e il modo con cui essa esplica le proprie funzioni principali all'interno delle cellule, siamo anche in grado di intervenire su queste ultime: dunque, possiamo modificare a piacimento – almeno in prima approssimazione – l'eredità biologica degli organismi viventi.

D.: Cosa pensa degli OGM? Innocui o pericolosi?

R.: Gli organismi ottenuti tramite l'ingegneria genetica non sono

necessariamente innocui, ma neppure – come sostengono, invece, i loro oppositori – necessariamente pericolosi: ogni organismo va considerato in base alle sue proprietà intrinseche, non al modo in cui è stato ottenuto. Non c'è ragione per cui un organismo geneticamente modificato debba essere guardato con maggiore o minore diffidenza rispetto a uno ricavato con metodi tradizionali: ad esempio, in passato, operando una selezione artificiale di varianti di piante che nascono spontaneamente e, in tempi più recenti, inducendo nelle piante le stesse mutazioni per esposizione a un agente mutageno – radiazioni ad alta energia, agenti chimici, eccetera – e poi selezionandone le varietà migliori. Oggi sappiamo molto di più di ciò che viene fatto nel settore, ma in realtà pure le mutazioni che si inducevano mediante radiazioni ad alta energia erano artificiali, e producevano effetti molto grossi: traslocazioni cromosomiche, tetraploidizzazioni... Studiando e sperimentando i prodotti ottenuti dall'ingegneria genetica, si può comunque capire se essi siano o meno dannosi. Devo dire che i produttori di piante transgeniche hanno, sotto questo aspetto, notevoli responsabilità, poiché non si sono interessati di venire incontro alle legittime preoccupazioni del pubblico circa tali problematiche. Per esempio, oggi non sarebbe difficile far sì che le proteine atte a conferire resistenza agli insetti si esprimessero soltanto negli organi delle piante caratterizzati da una funzione protettiva e non, al contrario, nella parte che mangiamo. A mio avviso, dunque, i produttori dovrebbero porre una maggiore attenzione nel cercare di realizzare qualcosa che sia intrinsecamente sicuro.

D.: Naturalmente, non abbiamo parlato che di una parte delle branche della biologia, essendo queste moltissime...

R.: Sì. Esistono, infatti, una biologia medica, una biologia vegetale, una biologia generale, eccetera; e anche campi come quelli della bioinformatica e della biofisica, al confine con altre discipline. Qui alla Normale, Fabio Beltram studia i metodi ottici per osservare la posizione e il movimento di singole molecole all'inter-

no di una cellula: si tratta, per l'appunto, di biofisica. Coloro che lavorano nel campo della biologia medica spesso sono dei medici per formazione universitaria: lo sono Mauro Giacca e Francisco Baralle, i quali si occupano, rispettivamente, dell'HIV e dell'epatite B; invece Oscar Burrone, studioso di rotavirus, e Lawrence Banks, che si interessa del papillomavirus, sono biologi. Quindi, anche un biologo come Banks studia un fenomeno direttamente legato alla medicina, perché certi ceppi del virus del papilloma umano – all'origine delle verruche e degli *herpes* labiale e genitale – rappresentano la causa del 90 per cento dei tumori al collo dell'utero. In passato – come mi resi conto quarant'anni fa – la cultura scientifica del mondo medico era molto carente; oggi, invece, si sta notando un netto miglioramento al proposito: questo tipo di formazione è importante per un medico che voglia occuparsi di ricerca nel campo della biologia medica. In realtà, ci si può occupare ad alto livello di biologia molecolare e di biologia medica anche provenendo dalla fisica: tra i miei collaboratori, ho avuto laureati in medicina, in biologia, in chimica e in fisica; anzi, alcuni dei migliori sono stati proprio dei fisici! Occorre però entrare nella problematica biologica abbastanza presto, cioè già durante il corso di laurea oppure subito dopo.

D.: Quali sedi consiglierebbe a un giovane cui interessasse dedicarsi, in particolare, alla biologia molecolare?

R.: È importante studiare nelle sedi caratterizzate da una buona interazione tra strutture di ricerca e strutture universitarie, perché generalmente i laboratori di ricerca tipo quelli del CNR – con tutti i difetti che si dice quest'Ente abbia – svolgono l'attività di ricerca nel modo migliore. Per prima mi viene in mente la sede di Pavia, perché io vengo da lì e vi ho lasciato una traccia relativamente al settore della biologia molecolare: l'attuale Istituto di Genetica Molecolare del CNR, e il Dipartimento di genetica dell'università, si presentano come due strutture fisicamente site fianco a fianco, e unite da un "braccio" in comune rappresentato dalla biblioteca.

Condividono pure molti programmi di ricerca, e parte del personale del CNR insegna all'università, così come parte del personale dell'università ha un incarico di ricerca nel CNR. Perciò, secondo me, Pavia rappresenta un modello. Ma oggi situazioni simili si hanno anche altrove: a Milano, soprattutto al "San Raffaele", una struttura privata dotata di una correlazione tra insegnamento e ricerca; a Roma, dove vi è un rapporto molto buono tra l'Università "La Sapienza" – ma anche quella di "Tor Vergata", riguardo alle neuroscienze – e alcuni istituti di biologia molecolare e cellulare del CNR; a Napoli, presso l'Istituto di Genetica e Biofisica del CNR, legato soprattutto alla I^a facoltà di medicina e al corso di laurea in biologia della facoltà di scienze MFN. Citerei anche Pisa, in quanto adesso pure qui cerco di realizzare questa buona interazione tra insegnamento e ricerca di laboratorio. Infine, una sede buona dove imparare la biologia, a livello soprattutto di dottorato, è quella di Trieste, presso la quale si possono frequentare il laboratorio e i corsi dell'ICGEB attraverso, indifferentemente, il dottorato della SISSA o quello della Scuola Normale.

D.: Quali sono i campi di ricerca più interessanti per un giovane che si affaccia oggi alla biologia molecolare?

R.: Direi che di campi di ricerca promettenti ve ne sono diversi, peraltro abbastanza interagenti fra loro. Uno di grande interesse, ma che incontra ancora grosse difficoltà concettuali, riguarda la *terapia genica*, cioè la modifica del genoma delle cellule somatiche umane a fine terapeutico. Poi, più in generale, sono molto promettenti quelli delle neuroscienze e della *genomica funzionale*, cioè dell'emergenza di strutture complesse a partire da strutture semplici: praticamente, si studiano le modalità attraverso cui le interazioni tra diverse molecole producono strutture e fenomeni sempre più complessi e intercorrelati. In particolare, per quanto riguarda un organismo complesso come l'uomo, adesso, grazie alla conoscenza del suo genoma, si parla nella biologia moderna soprattutto di *post-genomica*, che consiste nello studiare come

dai singoli geni si possano ottenere, per interazioni intraproteiche e interproteiche, intramolecolari e intermolecolari molto articolate, strutture e processi altrettanto complicati. Alla base di tali ricerche, vi è il paradosso del numero di geni relativamente limitato presente in una specie come quella umana: 30.000, rispetto ai 6.000 di un organismo unicellulare quale il lievito! La complessità deriva dal fatto che le possibilità combinatoriali di vari prodotti genici risultano, in effetti, molto più ampie al cospetto di quelle che il semplice numero di geni farebbe a prima vista pensare. Dunque, si tratta di capire come questi geni diventino proteine, e queste ultime, a loro volta, strutture molto varie: operazione certo non facile! Ciò è legato alla terapia genica perché, comprendendo l'emergere della complessità, si è in grado di provocare degli effetti anche in zone molto piccole o molto lontane dal punto in cui interveniamo. Ovviamente, la *proteomica* – cioè l'analisi sistematica di un profilo di proteine in un tessuto, in una cellula o in un comparto subcellulare – è un elemento chiave per arrivare alla post-genomica, che parte proprio dalle proteine, osservando quali tipi di queste ultime si creino, quali strutture abbiano e come interagiscano sia fra di loro sia con il DNA e con l'RNA. Infine, esiste il nuovo campo dell'*RNAomica*, nato perché recentemente si è scoperto che parte dell'informazione genetica si trova scritta in piccoli frammenti dell'RNA privi di funzione regolativa e di cui si capisce poco. Tutte queste ricerche di cui ho parlato vengono svolte anche in Italia.

D.: Qual è la situazione italiana per quanto riguarda la ricerca privata nel campo delle biotecnologie?

R.: In Italia il settore privato risulta molto depresso, soprattutto se rapportato a quanto è avvenuto all'estero – specie negli Stati Uniti – dove, durante gli anni Ottanta, con l'arrivo delle nuove biotecnologie a carattere medico esso ebbe un'espansione straordinaria: vi nacquero molte società, alcune delle quali poi fallirono, mentre altre si affermarono e si svilupparono in breve tempo.

Nelle migliori società di ricerca americane si respira la stessa atmosfera dei grandi laboratori pubblici: il ricercatore, quindi, non vi si sente frustrato, al contrario di quanto accade tipicamente nella nostra industria. Le società europee specializzate nel settore biotecnologico sono soprattutto quelle del Regno Unito, della Francia e della Germania; l'Italia, invece, a causa delle debolezze del proprio apparato produttivo, è rimasta molto indietro al riguardo. Infatti, da noi l'espansione delle biotecnologie ha interessato due grandi campi: quello diagnostico-farmaceutico e quello chimico-agricolo. Quest'ultimo, vent'anni fa, venne colpito dal crollo totale dell'Enimont, che provocò una crisi da cui la nostra industria chimica non si è mai ripresa. A ciò si sommarono la tradizionale assenza di investimenti nella ricerca da parte dei nostri produttori sementieri – tanto che oggi compriamo tutto dall'estero – e, più recentemente, 6-7 anni fa, il blocco contro la sperimentazione sugli organismi geneticamente modificati. Per quanto riguarda, invece, il settore medico-farmaceutico, trent'anni fa avevamo una discreta quantità di aziende che producevano materiali diagnostici e farmaci, tra cui chemioterapici e antibiotici di punta. Ma, a partire da un certo periodo, esse trovarono più conveniente investire nella corruzione del sistema governativo, incaricato di fissare i prezzi dei farmaci e di altri articoli sanitari; e così, sopravvissero a lungo puntando su tale aspetto, invece che sulla ricerca e sull'innovazione. Naturalmente, allorquando il sistema di tangenti e di malasanità crollò, tutte quelle ditte scomparvero: in particolare, le vecchie industrie farmaceutiche italiane vennero comprate da società multinazionali straniere, le quali come prima cosa chiusero i laboratori di ricerca, mantenendo in Italia solo la parte relativa al *marketing*.

D.: Quindi, oggi ci troviamo in una grave crisi sia nel settore medico-farmaceutico sia in quello chimico-agricolo...

R.: Sì. Comunque, anche nel settore medico-farmaceutico si stanno inserendo piccole e medie imprese che cominciano a investire

e in cui si sono formati ricercatori i quali si occupano delle nuove tecnologie: in Italia non c'è molto, ma quel poco che c'è sta crescendo. Penso, ad esempio, ai piccoli *spin-off* imprenditoriali nel settore delle biotecnologie avanzate, sbocciati a Milano e, grazie alla presenza di un potente “incubatore tecnologico” quale l'ICGEB, nell'area di ricerca di Padriciano, vicino Trieste. Il nostro paese deve decidere se rimanere a far parte del mondo industrializzato oppure dedicarsi soltanto al turismo e ai servizi meno avanzati: nel primo caso – ipotesi che mi auguro prevalga – bisognerebbe “svegliare” il nostro apparato produttivo dal punto di vista dell'innovazione tecnologica e, quindi, del rapporto con la ricerca. E ciò dovrebbe valere per tutti i settori, non solo per il medico-farmaceutico e per il chimico-agronomico: al fine di “risolvere” l'Italia, bisognerebbe che gli imprenditori investissero molto seriamente e adottassero un atteggiamento assai diverso da quello che li ha contraddistinti nel decennio scorso.

D.: Lei è stato per quattro anni nel consiglio direttivo del CNR. Cosa pensa delle recenti riforme degli enti di ricerca?

R.: La riforma degli enti di ricerca e dell'università nota come “riforma Berlinguer”, varata dal centro-sinistra intorno al '99, non era ideale ma rappresentava, comunque, un grosso miglioramento rispetto alla situazione precedente. Le sue linee fondamentali, che io trovo giuste, consistevano nell'abolire i comitati di consulenza – diventati ormai comitati di gestione che di fatto non gestivano il CNR come ente di ricerca ma solo come un sottoprodotto del mondo accademico – e nel fermare la dispersione delle iniziative di ricerca, concentrandole in un numero più ridotto di grossi istituti. Quest'ultima manovra venne compiuta accorpando piccoli centri di ricerca in istituti più grandi: quindi, le 340 iniziative di ricerca separate si ridussero a 109, corrispondenti ad altrettanti istituti; cosa che fu molto positiva. Inoltre, negli istituti vennero introdotti consigli scientifici caratterizzati da una forte componente esterna: una scelta giusta, questa, per far sì che essi diventassero ap-

prezzabili centri produttori di cultura scientifica. Tutto ciò venne compiuto usufruendo di scarsi fondi, che poi durante il governo Berlusconi, postosi con un atteggiamento molto punitivo nei confronti della ricerca, calarono ulteriormente. L'attuale riforma del CNR, una sorta di "riforma della riforma" che introduce i dipartimenti e riduce l'autonomia degli istituti, si presenta, a mio parere, molto peggiorativa e, comunque, non prevede alcun aumento di fondi: anzi, i numeri dicono che i finanziamenti del CNR risultano ridotti, in termini reali, a circa la metà di quelli che erano 7-8 anni fa; di conseguenza, non riusciamo più a portare avanti progetti di ricerca, ad assegnare borse di studio per la formazione di giovani, a finanziare attività di collaborazione con l'estero.

D.: Quali sono le novità di quest'ultima riforma del CNR?

R.: Tale riforma introduce i dipartimenti, creando così divisioni tra le discipline, mentre la "forza" del CNR sta proprio nel fatto di essere interdisciplinare, di avere una forte interazione tra fisici, biologi, informatici, ingegneri! Praticamente, le diverse unità di ricerca degli istituti afferiscono a una quindicina di dipartimenti, che danno loro le direttive: ciò crea delle barriere artificiali tra le varie discipline, mentre oggi in tutto il mondo le distinzioni fra settori diversi risultano molto ridotte. Io e i miei colleghi, infatti, quando eravamo nel consiglio direttivo del CNR, pensammo di distinguere in tutto 5 grandi campi: le scienze dell'universo, comprese la matematica e la fisica; le scienze della vita; le scienze della Terra e dell'ambiente; le scienze ingegneristiche e tecnologiche, compresa l'informatica; e le scienze umane e sociali. Il moltiplicare queste 5 divisioni fondamentali in 15 dipartimenti è un modo di agire anticulturale, considerando anche l'assurda distinzione tra scienze della salute e scienze della vita! Già solo questo fatto, dunque, rende molto negativa la riforma, nella cui ottica, tra l'altro, non è prevista la ricerca di base, se non per una piccola percentuale: chiusura che viene attuata attraverso una riforma pure del consiglio di amministrazione dell'ente stesso...

D.: Vale a dire, in pratica?

R.: Il consiglio di amministrazione del CNR sta diventando completamente di nomina politica, ossia composto da politici o da persone estranee alla ricerca, quali ad esempio i rappresentanti della Confindustria e della Camera di Commercio: ma la Confindustria dovrebbe essere un utente, non un gestore! In precedenza, il consiglio di amministrazione comprendeva invece solo addetti ai lavori, cioè ricercatori: quattro, di nomina politica governativa; e altrettanti, eletti da un'assemblea di colleghi scienziati. Quindi, l'aumentare il ruolo della pianificazione centrale rispetto all'autonomia degli istituti, e il far decidere gli indirizzi della ricerca a un consiglio di amministrazione in cui gli scienziati siano 2 o 3 e marginali, anziché affidare tale mansione a un consiglio di ricercatori bravi, non mi sembra una bella idea; anzi, essa "non sta né in cielo né in terra", anche perché non credo che un politico o, comunque, un non addetto ai lavori siano in grado di fare ciò a ragion veduta! Il presente andazzo mi rende pessimista verso il futuro: spero si cambi strada! Questo tipo di gestione dei centri di ricerca non l'ho mai visto applicare in nessun'altra parte nel mondo, poiché gli enti che si occupano di creare la conoscenza scientifica hanno bisogno di una notevole autonomia di ricerca, sia dei singoli istituti rispetto alla sede centrale sia dell'ente rispetto ai politici. Naturalmente, il governo ha diritto di investire soprattutto in un determinato settore della biologia; ma, una volta individuati gli istituti capaci di occuparsi di quest'ultimo, dovrebbe affidarli a scienziati in gamba, che ne gestiscano la ricerca con autonomia, controllando, piuttosto, che essi lavorino bene. Invece, l'idea – propria di questo governo – di una gestione dirigenziale, centralizzata, del CNR non può funzionare!

D.: Come si entra in un grosso ente di ricerca quale il CNR? E come vi si fa carriera?

R.: Il CNR può conferire, tramite concorso, assegni di ricerca, cioè borse di studio post-dottorali. Vi si entra in modo stabile, però,

solo superando un concorso per ricercatore e avendo già conseguito il dottorato di ricerca, a meno che non si svolga la relativa tesi presso questo Ente. I concorsi prevedono, di solito, una prova scritta e una prova orale, cui si accede dopo aver superato una determinata soglia nella prima. Il candidato viene valutato tenendo conto soprattutto del suo livello di cultura specifica, del suo modo di organizzare la descrizione di un progetto di ricerca, delle sue idee in merito a diversi punti di un problema aperto. In pratica, la prova scritta prevede, generalmente, dei temi nei quali si chiede di discutere un certo argomento, al fine di constatare quanto il candidato lo conosca e quanto sappia ragionare su di esso. Chi avesse già potuto farsi conoscere svolgendo una tesi di dottorato o usufruendo di un assegno di ricerca presso il CNR risulterebbe avvantaggiato, purché, naturalmente, sia bravo e il suo lavoro venga apprezzato. Quindi, consiglierei di preparare la propria tesi in laboratori buoni, perché poi sarebbe più facile farvi carriera. Una volta entrati nell'ambito del CNR, per fare carriera – sia all'interno che al di fuori di esso – contano la validità e il metodo di lavoro personale, del gruppo e del preciso istituto di cui si fa parte. Nei buoni istituti del CNR, è sempre stata compiuta una pressione sindacale per impedire le “carriere automatiche”: infatti oggi, di solito, ammesso che il loro sistema permetta un sufficiente *turn-over*, vi raggiungono alti livelli le persone davvero brave, le quali lavorano e pubblicano bene. I livelli di carriera nel CNR sono tre: ricercatore, primo ricercatore, e dirigente di ricerca; poi, vi è il direttore di istituto. Gli stipendi, a inizio carriera, si aggirano intorno ai 1.000 euro netti al mese, cioè equivalgono a quelli di un ricercatore universitario; e lo stesso succede per i livelli più alti: un dirigente di ricerca, cioè un bravo scienziato a fine carriera, credo guadagni intorno ai 3.300-4.000 euro.

D.: Qual è il suo risultato di cui va particolarmente fiero?

R.: Da quando mi dedico alla replicazione del DNA umano, ho ottenuto importanti risultati scientifici. In particolare, nel 1970,

quando lavoravo a Pavia, fui il primo a dimostrare in organismi superiori – mentre prima era stata dimostrata nei batteri – la “sintesi semidiscontinua del DNA”, cioè il fatto che la sintesi del DNA avviene per brevi frammenti e non in maniera continua su dei filamenti. Poco dopo, identifichiai una DNA-elicasi, cioè un enzima che attacca le terminazioni del DNA: anche quella fu la “prima volta” per quanto riguarda le cellule superiori, in particolare quelle umane. Ultimamente, sto dando una descrizione molto accurata delle reazioni che si verificano sulle sequenze del DNA responsabili della replicazione: quindi, sto dimostrando alcune precise interazioni di particolari proteine con il DNA. E tramite questo studio ho scoperto – cosa che ci ha molto stupito – come, fra le proteine che servono a regolare la replicazione del DNA, ve ne sia una omeotica, ovvero prodotta dai geni omeotici, i quali determinano il differenziamento cellulare all'origine degli organi cellulari, facendo sì che in un organismo nascano gli occhi, la testa, le braccia, eccetera. Dunque, ho scoperto che una delle proteine deputate al differenziamento è coinvolta anche nella regolazione della replicazione del DNA: così capiamo perché differenziare significhi che una certa cellula continua a riprodursi oppure, al contrario, che non si riproduce più. Il fatto risulta particolarmente interessante in quanto tale proteina omeotica è pure un proto-oncogene, cioè alcune sue mutazioni provocano il cancro: ancora una volta, pertanto, si nota la correlazione tra la regolazione della replicazione del DNA e i tumori.

D.: Come si raggiungono livelli di eccellenza nella ricerca?

R.: Per raggiungere livelli di eccellenza occorrono, innanzitutto, molta passione, una grande tenacia e serietà nel proprio lavoro. Infatti, come spesso si dice: “*Genius is 10 percent inspiration, 90 percent perspiration*”, ovvero “il genio è, per il 10 per cento, ispirazione, ma, per il 90 per cento, sudore, fatica”. Poi, come dimostra l'esperienza mia e dei miei colleghi, per ottenere risultati interessanti e importanti bisogna cercare di avere sempre proget-

ti ambiziosi, per quanto questi si rivelino rischiosi e molte volte non portino alle mete sperate. La fortuna gioca sempre un proprio ruolo, ma nel senso che aiuta la mente preparata: ogni tanto passa, per cui è importante mantenere gli occhi bene aperti e la mente sveglia, in modo da accorgersi di quando ciò avviene. I buoni maestri, invece, contano moltissimo, perché insegnano a occuparsi di problemi ambiziosi, e mostrano come supervisionare e indirizzare il lavoro di altre persone. Oggi, lavorando sempre più in gruppi, occorre anche saper scegliere un buon ambiente di ricerca: è fondamentale circondarsi di persone che, pur occupandosi, magari, di altri tipi di problemi, possiedano aspirazioni analoghe, e con le quali si possa instaurare un continuo scambio di idee, grazie proprio alla loro diversa formazione. A un giovane, quindi, consiglieri di scegliere un campo di ricerca che lo appassioni, di formarsi, in parte, anche all'estero, e di compiere poi uno "sforzo" per ritornare in Italia, dove esistono buone strutture in cui poter lavorare. Il ragazzo dovrebbe scegliere un buon posto, un buon laboratorio, e inserirsi nei relativi programmi di ricerca; poi, saranno l'esperienza, la maturità e il livello di autonomia raggiunti a orientarlo verso nuove ricerche in grado di appassionalo. Per la scelta, infine, del settore della biologia di cui occuparsi, può essere interessante notare che la maggior parte dei recenti premi Nobel per la biologia sono stati assegnati solo a ricercatori che operano nei seguenti campi della disciplina: biologia molecolare, genetica molecolare e biologia cellulare.

D.: Quali sono i suoi interessi al di fuori della scienza? Coltiva degli hobby? Pratica qualche attività sportiva?

R.: Non ho hobby veri e propri. Mi piace, invece, svolgere attività fisica: soprattutto, andare in giro in bicicletta e nuotare. Leggo parecchio: saggi di storia, di filosofia e di scienza; in particolare, di fisica. Non ho molto tempo libero per coltivare altri interessi, poiché le mie attività assorbono molte ore della mia giornata. Comunque, devo dire che la vita del biologo di laboratorio è di

per sé appagante, molto bella, varia, ricca di curiosità, di momenti di eccitazione e pure di momenti di frustrazione. Oggi, la bellezza della biologia – rispetto, per esempio, alla fisica fondamentale, quella dei grandi esperimenti di fisica delle particelle – consiste nel fatto che un ricercatore può ancora avere una visione completa del progetto che sta portando avanti e, quindi, ottenere in breve tempo le risposte alle proprie domande continuando ad "aggiustare il tiro" in base ai risultati trovati. La biologia, dunque, è una scienza molto eccitante!

D.: Questa era la mia ultima domanda. L'intervista è finita. La ringrazio per la sua grande disponibilità e per la sua chiarezza.

R.: Grazie a lei.

(Trieste, 10 gennaio 2005)