

# NEGRI NEWS 139

MENSILE DELL'ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI  
www.marionegri.it

IL NODO DEI FINANZIAMENTI

## Nuove strade per la ricerca scientifica

**Con una ricerca scientifica ridotta alla miseria, un Paese industrializzato (il sesto del mondo!) non va lontano. Gli impietosi confronti con gli altri Stati, dentro e fuori la CE, collocano sempre l'Italia in fondo alle classifiche. Alcune proposte concrete a Governo, Confindustria, Fondazioni bancarie, istituzioni e cittadini per investire al più presto la tendenza al declino e a un futuro da parassiti o tutt'al più da agenti di commercio delle scoperte altrui.**

Parlando con uomini politici, anche con responsabilità di governo, si ha l'impressione di essere di fronte a persone che capiscono ed apprezzano l'importanza della ricerca scientifica, motore indispensabile del progresso, dell'innovazione e quindi anche della economia di un Paese. Come mai poi quando si ritrovano insieme nell'esercizio delle loro funzioni di fatto si dimenticano delle loro convinzioni? Non solo non promuovono iniziative per sostenere la ricerca, ma addirittura ormai da quasi dieci anni tagliano sostanzialmente i bilanci, fatto tanto più negativo in quanto la ricerca con l'andar degli anni diventa più complessa e quindi più costosa.

Probabilmente questa mancanza di attenzione ha numerose ragioni.

Anzitutto esiste forse un problema culturale visto che la maggioranza dei membri del Parlamento è di derivazione giuridico-letteraria ed ha quindi poca familiarità con il rapporto ricerca-innovazione.

Esiste un aspetto elettorale perché molti degli altri "pretendenti" sono molto più numerosi o più vocali mentre la comunità scientifica, ormai ridotta ai minimi termini, è per sua natura silenziosa.

C'è infine il problema che i ricercatori non possono promettere nulla in tempi brevi, il loro prodotto si vede solo nei decenni mentre i politici hanno fretta di dimostrare i loro successi.

### Mancanza di fondi

La mancanza di fondi non sembra un problema perché i soldi si trovano per molte altre iniziative; è vero che l'economia in questo momento non tira, ma ci si può legittimamente chiedere se ciò non dipenda dalla mancanza di innovazione.

È anche giusto chiederci se molti interventi governativi, dalla riduzione delle tasse all'incentivazione dell'occupazione, non siano nel lungo termine dei "pannicelli caldi" se al tempo stesso non si pongono le basi per l'innovazione attraverso la ricerca.

Di fatto la ricerca è ormai ridotta alla

miseria, come è sostenuto anche da autorevoli recenti interventi di vari esponenti industriali e dalle stesse dichiarazioni del nuovo responsabile di Confindustria per la ricerca.

Occorre sottolineare che se lo Stato latita, anche l'industria non brilla nel promuovere la ricerca.

### Agenti di commercio?

Siamo uno dei pochi Paesi in cui lo Stato spende "miseramente" di più (circa 0.6% del PIL) rispetto ai privati (circa 0.4% del PIL) mentre questo rapporto risulta invertito ad esempio in Inghilterra seppure con ben più alti stanziamenti.

In realtà dovremmo vergognarci per la nostra scarsa attenzione alla ricerca: siamo il sesto Paese industrializzato del mondo e non possiamo continuare a vivere da parassiti senza contribuire secondo le nostre possibilità all'aumento delle conoscenze scientifiche.

Stiamo divenendo un Paese dove per tanti settori, in primis il campo biomedico,

*L'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" porge i migliori auguri ai lettori, agli amici, ai sostenitori che seguono con interesse e fiducia la sua attività di ricerca*

il nostro fondamentale ruolo è quello di essere degli agenti di commercio delle scoperte altrui.

I ricercatori sono spesso spronati alla competizione, ma come si può competere avendo in Italia 2,78 ricercatori per ogni mille lavoratori attivi quando la media Europea è di 5,36 e la Francia a noi vicina ne ha 6,20 sempre per mille lavoratori? (*Il Sole 24 Ore* del 11.08.03).

### Urgente cambiare

In tutte le classifiche riguardanti spese, brevetti, ricercatori siamo sempre all'ultimo posto, anche se spesso ci salva la Grecia ma non sempre come nel caso del numero di ricercatori.

Che fare? C'è bisogno di urgenti cambiamenti di tendenza; non possiamo aspettare qualche briciola in più l'anno prima delle elezioni come è successo con il precedente governo: è necessario fare qualcosa a partire dalla nuova Finanziaria.

La proposta è forse ingenua, ma bisogna essere ottimisti.

Anzitutto lo Stato deve trovare più risorse magari ricorrendo ad una emissione straordinaria di BOT o CCT (per fortuna gli interessi sono molto bassi e molto vicini

**SILVIO GARATTINI**

(continua in ultima pagina)

### IL CONFRONTO CON GLI ALTRI PAESI

#### Italia sempre più in basso

La spesa complessiva in ricerca e sviluppo in % del PIL, il numero di ricercatori scientifici per 1.000 lavoratori e le richieste di brevetti in Europa in % del totale

PAESE	SPESA	RICERCATORI	BREVETTI
Belgio	1,96	6,92	1,1
Danimarca	2,09	6,46	0,8
Germania	2,52	6,45	17,6
Spagna	0,97	3,77	0,6
Francia	2,13	6,20	6,3
Italia	1,04	2,78	3,0
Olanda	2,02	5,15	2,5
Austria	1,86	5,24	0,9
Finlandia	3,37	9,61	1,2
Svezia	3,78	9,10	2,6
Gran Bretagna	1,84	5,63	5,6
Ue-15	1,93	5,36	42,6
Usa	2,69	8,66	33,1
Giappone	2,98	9,72	14,4

# La SLA mette in gioco la vita

**Conosciuta come "morbo di Lou Gherig", famoso giocatore di baseball morto nel 1939 a 36 anni per questa malattia, la SLA colpisce i neuroni ed è venuta di recente alla ribalta delle cronache sportive in quanto sospetta causa di morte di alcuni calciatori. Come nasce e si sviluppa questa malattia neurodegenerativa devastante per la quale oggi non esistono trattamenti farmacologici adeguati. Le linee di ricerca su cui si sta lavorando. Il gene mutato della SOD1.**

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una malattia degenerativa progressiva che colpisce, in età adulta (40-60 anni), i neuroni che controllano i movimenti volontari ossia i motoneuroni.

È riconosciuta tra le malattie del motoneurone come la forma più rappresentata ed aggressiva benché, date la sua limitata incidenza (1-3/100.000) e prevalenza (3-7/100.000), sia considerata una malattia rara.

Essa è caratterizzata da una debolezza muscolare progressiva che porta alla completa paralisi degli arti e a morte precoce per insufficienza respiratoria a causa della perdita del controllo dei muscoli respiratori.

La prognosi è infausta con una durata compresa tra i 3 e i 5 anni.

Purtroppo le poche terapie disponibili attualmente hanno un'efficacia limitata sulla progressione clinica e patologica della malattia e l'unico farmaco sinora riconosciuto per il trattamento di questa malattia è il riluzolo che allunga solo di pochi mesi l'attesa di vita dei pazienti senza migliorarne in modo significativo la qualità.

La SLA è riconosciuta in forma sporadica, nel 90 per cento dei casi, e nel restante 10% in forma familiare che è per la maggior parte di tipo autosomico dominante. Queste forme non sono distinguibili su base clinica benché l'esordio della malattia sia più precoce nelle forme familiari. Recentemente la SLA è venuta alla ribalta nella cronaca sportiva italiana in quanto sospetta tra le cause di morte di alcuni calciatori.

## Morbo di Gherig

La SLA è anche conosciuta come morbo di Lou Gherig, un famoso giocatore di baseball morto nel 1939 all'età di 36 anni per questa malattia.

Tuttavia le evidenze riguardo ad una relazione tra SLA e il calcio o più in generale con lo sport agonistico sono ancora scarse ed occorre considerare che in Italia attualmente ci sono circa 4000 individui affetti da questa malattia che non fanno parte del mondo dello sport.

L'eziogenesi della SLA è ancora sconosciuta.

Dieci anni fa, un notevole passo avanti è stato fatto con la scoperta della mutazione del gene per la proteina superossido dismutasi  $\text{Cu}^{2+}/\text{Zn}^{2+}$  dipendente (SOD-1), un enzima deputato alla rimozione dei radicali liberi dell'ossigeno quale causa di una forma ereditaria di SLA.

A tutt'oggi sono state riconosciute oltre 100 mutazioni dello stesso gene, tutte associate ad un fenotipo neuropatologico simile e alcune mutazioni della SOD1 sono state raramente riscontrate (3-5%) anche nella SLA sporadica.

La mutazione di questo gene solo in taluni casi porta ad una riduzione dell'attività di questo enzima.

Quest'osservazione e i numerosi studi sperimentali emersi in questo decennio hanno dimostrato che la citotossicità della SOD1 mutata è mediata non da una perdita di funzione dell'enzima ma dall'acquisizione di proprietà tossiche della proteina mutata.

I punti che la ricerca sta cercando di chiarire sono: 1) quale sia il meccanismo attraverso cui la SOD1 mutata determina neurotossicità; 2) perché i motoneuroni siano le cellule selettivamente vulnerabili alla sua azione tossica; 3) perché nonostante la proteina mutata sia presente sin dalla nascita, la malattia si manifesti solo in fase adulta.

È presumibile che la risposta a questi quesiti e quindi la comprensione dei meccanismi patogenetici di questa forma di malattia sia d'aiuto anche nell'eziopatogenesi della SLA sporadica.

## I topi e il gene mutato

Il riscontro più importante che si è avuto dalla scoperta della mutazione della SOD1 è stato lo sviluppo di modelli cellulari e animali per lo studio dei meccanismi bio-molecolari associati alla neurotossicità di questa proteina anomala.

In particolare un notevole contributo è derivato dallo sviluppo di topi transgenici che esprimono la SOD-1 umana mutata, lo studio dei quali è il principale progetto di ricerca del laboratorio di Neurobiologia Molecolare dell'Istituto.

Questi topi sviluppano molte delle caratteristiche cliniche e neuropatologiche tipiche della malattia.

I primi sintomi di deficit neuromuscolare compaiono nelle zampe posteriori a partire da circa 3-4 mesi di età e progressivamente si propagano alle zampe anteriori sino ad arrivare alla completa atrofia e paralisi muscolare e quindi alla morte nel giro di circa 5-6 settimane.

Il progressivo deficit neuromuscolare è associato alla perdita dei motoneuroni che è accompagnata da una marcata reattività gliale tipica anche dei pazienti con SLA.

Il vantaggio che offre questo modello animale è quello di prevedere quando la malattia insorgerà e quindi poter indivi-

duare le alterazioni delle cellule vulnerabili, i motoneuroni, prima che abbia inizio il processo a cascata che porterà alla loro morte.

Le prime variazioni morfologiche che abbiamo osservato nei motoneuroni del midollo spinale lombare dei topi SOD1 G93A, sono i numerosi vacuoli presenti nei dendriti e nel citoplasma dei corpi cellulari. Associati ai vacuoli, si osservano dei mitocondri alterati in cui le creste appaiono in forma disorganizzata e la membrana esterna forma dei marcanti rigonfiamenti.

Queste alterazioni appaiono molto prima dell'esordio dei sintomi e diventano sempre più marcati con la progressione della malattia sino alla fase più avanzata, quando invece tendono a diminuire.

In nessun caso queste alterazioni sono associate alla morte cellulare per apoptosi in accordo con quanto abbiamo dimostrato utilizzando il metodo del TUNEL.

La vacuolizzazione dei motoneuroni non è tipica solo dei topi con SOD1 mutata ma si può osservare anche in altri modelli animali di degenerazione dei motoneuroni.

Inoltre studi su biopsie muscolari di pazienti prese allo stadio iniziale della patologia hanno mostrato, nei terminali degli assoni motori, numerosi mitocondri rigonfi con accumulo di calcio al loro interno.

## Malattia multifattoriale

Ciò indica che l'alterazione morfologica di queste strutture subcellulari nei motoneuroni potrebbe avvenire molto precocemente anche nella patologia umana.

Con l'avanzare della malattia, le caratteristiche morfologiche dei motoneuroni dei topi transgenici SOD1 G93A cambiano.

La vacuolizzazione tende a ridursi e cominciano ad apparire degli aggregati proteici nel citoplasma dei motoneuroni e nei prolungamenti assonali.

Le inclusioni proteiche intracitoplasmatiche sono anche una caratteristica riscontrabile nella maggior parte dei reperti autoptici di midollo spinale di pazienti con SLA, anche di tipo sporadico.

Sembra quindi che questo fenomeno sia l'epilogo di un processo degenerativo le cui cause possono essere di diversa origine.

La SLA è considerata una malattia multifattoriale che prevede una cascata comune di eventi che portano alla degenerazione dei motoneuroni in risposta ad una varietà di stimoli extracellulari tra cui l'ec-citotossicità, lo stress ossidativo e i processi infiammatori.

Lo studio dei topi transgenici con SOD1 mutata sembrerebbe indicare che tali fattori siano comuni anche alla degenerazione dei motoneuroni scatenata dalla tossicità della proteina SOD1 mutata.

Riguardo ai meccanismi patogenetici potenzialmente responsabili della degenerazione dei motoneuroni nella SLA, recentemente abbiamo osservato la selettiva attivazione di una proteina cinese conosciuta come p38 MAPK (acronimo di mitogen activated protein kinase) nei

**CATERINA BENDOTTI**

(continua a pagina 4, prima colonna)



# Musica e Ricerca insieme per la salute

in collaborazione con  
**TEATRO ALLA SCALA**

organizza un

## Concerto Straordinario per la Scienza e per la Pace

per la raccolta di fondi a sostegno dei programmi di ricerca biomedica  
dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri  
e dell'Istituto Weizmann di Scienze

**Lunedì 19 gennaio 2004 - ore 20.00**  
**Teatro degli Arcimboldi**  
**Filarmonica della Scala**

direttore

**Riccardo Muti**

programma musicale

**Wolfgang Amadeus Mozart**  
**Concerto in mi bem. magg. K 365**  
**per due pianoforti e orchestra**

solisti

**Itamar Golan**  
**Saleem Abboud-Ashkar**

intervallo

**Johannes Brahms**  
**Sinfonia n. 2 in re magg. op. 73**

• Per informazioni rivolgersi al numero 026775409 dalle ore 9.00 alle ore 15.00 - fax 026775461 •

La ricerca scientifica non conosce barriere etniche, culturali e religiose: la pace è, dunque, una componente essenziale del suo continuo sviluppo.  
I fondi raccolti serviranno a sostenere i progetti di ricerca condotti in collaborazione dall'Istituto Mario Negri  
e dall'Istituto Weizmann di Scienze che hanno come obiettivo di rendere possibile i trapianti d'organo senza la necessità  
di farmaci antirigetto e lo studio di nuovi farmaci per la terapia antitumorale.

## La SLA mette in gioco la vita

(continua da pagina 2)

motoneuroni dei topi SOD1G93A, ad uno stadio iniziale della malattia.

Con il progredire della malattia questo fenomeno si estende anche alle cellule gliali reattive, che proliferano intorno ai motoneuroni morenti, aumentando la sua potenzialità tossica.

La P-38 MAPK è una proteina che è attivata da una varietà di stimoli inclusi lo stress ossidativo, l'eccitotossicità e le citochine infiammatorie tutti fattori ritenuti importanti per lo sviluppo della SLA.

Si ritiene che essa quindi rappresenti il bersaglio comune di vari stimoli tossici per il motoneurone e che la sua attivazione sia un fattore determinante nel processo degenerativo di queste cellule.

Questa molecola può quindi rappresentare un bersaglio su cui individuare e sviluppare nuovi farmaci efficaci per il trattamento di questa devastante malattia.

### Prospettive terapeutiche

Dal punto di vista terapeutico, purtroppo ancora non esistono trattamenti farmacologici in grado di migliorare la qualità della vita dei pazienti con SLA.

L'unico farmaco che ha mostrato un modesto effetto positivo sull'incremento dei tempi di sopravvivenza nei pazienti con SLA è il riluzolo, un farmaco che tra varie azioni è noto inibire il rilascio di glutammato.

Anche nei topi con SOD1 mutata il riluzolo è in grado di aumentare la sopravvivenza senza modificare l'esordio della malattia. Questo rappresenta un esempio di analogia di risposta terapeutica tra i pazienti e i modelli animali.

Purtroppo, diversamente da altri casi di farmaci con dimostrato miglioramento della progressione dei sintomi e/o aumento della sopravvivenza nei modelli animali, non c'è stato un riscontro altrettanto positivo nei pazienti.

Una spiegazione per questa mancata aderenza del dato sperimentale al risultato clinico può essere data dall'osservazione che nella maggior parte dei casi i trattamenti farmacologici vengono effettuati negli animali prima della comparsa dei sintomi con lo scopo di interferire con gli ipotetici meccanismi che causano la malattia.

Perciò l'efficacia terapeutica in queste condizioni può essere avvantaggiata dalla precocità d'intervento nella cascata degli eventi che portano alla degenerazione del motoneurone.

In base a queste considerazioni, per poter quindi stabilire la potenziale efficacia di un trattamento nei pazienti con SLA è necessario che esso venga somministrato anche in animali che siano ad uno stadio più avanzato della malattia.

Allo stesso tempo è determinante cercare di individuare dei marcatori diagnostici precoci della malattia che permettano un tempestivo intervento terapeutico nei pazienti con SLA.

D'altra parte i risultati che sono stati ottenuti sinora dimostrano che lo sviluppo della patologia, pur essendo scatenato dalla mutazione di un gene, avviene attraverso varie fasi che coinvolgono una complessa interazione di diversi sistemi.

Possiamo quindi immaginare che, alla fine, la strategia terapeutica migliore per la SLA venga da una combinazione di diversi interventi programmati secondo lo stadio di progressione della malattia e non da un singolo trattamento.

**CATERINA BENDOTTI**

Laboratorio Neurobiologia Molecolare,  
Dipartimento Neuroscienze  
IRFMN Milano

## Nuove strade per la ricerca scientifica

(continua da pagina 1)

ni al tasso di inflazione.

La Confindustria deve fare in modo che i suoi soci facciano un passo avanti nella spesa per la ricerca e non chieda solo detassazioni, peraltro necessarie.

Infine si potrebbe fare un accordo con le Fondazioni Bancarie perché destinino una quota delle loro elargizioni alla ricerca scientifica.

Queste risorse (Stato, Confindustria, Fondazioni Bancarie) potrebbero confluire in un fondo comune amministrato in modo indipendente, agile e meritocratico. Si dovrebbero scegliere solo alcuni settori di ricerca in cui il Paese ha già delle capacità, magari integrandoli con le aree prioritarie della Unione Europea.

Nei settori prescelti si dovrebbe unire la ricerca alla formazione di nuovi ricercatori perché il nostro problema è l'aumento dell'età media dei ricercatori per mancanza di nuove leve.

Rimangono ancora due entità in aiuto alla ricerca: le Regioni che dovrebbero occuparsi prevalentemente del sostegno agli enti scientifici operanti nel loro territorio ed al trasferimento delle conoscenze verso le attività industriali; le "charities", come l'AIIRC, il Telethon, 30 Ore per la Vita e molte altre meritorie Fondazioni che si spera possano continuare la loro essenziale attività di finanziamento della ricerca ricorrendo alla sensibilità, in costante aumento, del pubblico.

Esistono, volendo, le condizioni per migliorare la ricerca nel nostro Paese, ma si deve agire con urgenza.

La ricerca scientifica non è un'opzione!

**SILVIO GARATTINI**

(Il Sole 24 Ore, 15/08/2003)

## IL BILANCIO DELL'ISTITUTO MARIO NEGRI

Il bilancio dell'Istituto viene approvato nel mese di giugno e quindi solo in questo ultimo mese del 2003 possiamo mettere a disposizione dei nostri lettori il bilancio del 2002 che abbiamo voluto accostare a quello dell'anno precedente.

Ci sembra questo un atto dovuto nei riguardi di tutti i nostri sostenitori che con contributi importanti o modesti hanno dimostrato di credere nella nostra attività, hanno gratificato i nostri risultati, ci hanno stimolato ad un sempre maggior impegno sulla strada della ricerca biomedica.

CONTI ECONOMICI (DATI IN EURO)	2001	2002
Proventi ordinari e liberalità	18.523.649	17.208.013
Altri ricavi e proventi	1.178.655	317.106
Costi per servizi	10.474.309	10.442.266
Costi per il personale	6.509.119	6.943.748
Ammortamenti	1.608.862	1.368.189
<b>Margine operativo</b>	<b>1.110.014</b>	<b>-1.229.084</b>
Proventi finanziari	1.942.299	2.352.258
Interessi passivi e oneri finanziari	1.154.212	1.947.524
<b>Risultato gestione caratteristica</b>	<b>1.898.101</b>	<b>-824.350</b>
Proventi ed oneri straordinari	10.706	75.173
Imposte sul reddito	444.102	681.129
<b>Utile o perdita dell'esercizio</b>	<b>1.464.705</b>	<b>-1.430.306</b>

## NEGRI NEWS

Direttore Responsabile  
SILVIO GARATTINI

Istituto di Ricerche Farmacologiche  
Mario Negri - Ente Morale  
via Eritrea 62 - 20157 Milano  
Tel. 02.39014.1 - Fax 02.354.6277  
www.marionegri.it

Stampa: Stamperia Stefanoni Bergamo  
Iscritto nel registro del Tribunale di Milano  
al N. 117 in data 28 marzo 1981  
Tiratura 35.781 copie  
Finito di stampare nel dicembre 2003

Per garantire la privacy. In conformità a quanto previsto dalla legge n. 675/96 art. 10 sulla tutela dei dati personali, l'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" garantisce tutti i suoi lettori che i più assoluti criteri di riservatezza verranno mantenuti sui dati personali forniti da ognuno. A tal fine si fa presente che le finalità dell'Istituto Mario Negri sono relative solo alla spedizione del "Negri News". Con riferimento all'art. 13 della legge n. 675/96, le richieste di eventuali variazioni, integrazioni o anche cancellazioni dovranno essere indirizzate a:  
Segreteria Generale - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" - Via Eritrea 62 - 20157 Milano

Citando la fonte, articoli e notizie possono essere ripresi, in tutto o in parte, senza preventiva autorizzazione.

