



Università degli Studi di Firenze



**Inaugurazione
dell'Anno Accademico
2003-2004**

Palazzo Vecchio, Sabato 22 novembre 2003

Sommario

La cerimonia

pag. 2

**I professori emeriti, le medaglie dell'ateneo,
gli studenti migliori**

pag. 6

Relazione del Magnifico Rettore

Augusto Marinelli

pag. 14

Intervento della rappresentante degli Studenti

Laura Bennati

pag. 27

Prolusione

Sergio Romagnani

pag. 30

Nuove frontiere della Medicina

Le terapie rigenerative e la immunoterapia dei tumori

La cerimonia



La cerimonia di inaugurazione dell'anno accademico 2003-2004 si è svolta sabato 22 novembre 2003 nel Salone dei Cinquecento di Palazzo Vecchio, alla presenza del Presidente della Corte Costituzionale Riccardo Chieppa.

Numerose le autorità presenti, fra gli altri il Cardinale Ennio Antonelli arcivescovo di Firenze, Claudio Martini presidente della Regione Toscana, il Presidente della Provincia Michele Gesualdi, il sindaco di Firenze Leonardo Domenici, il sen. Francesco Bosi, sottosegretario alla Difesa, il presidente del Consiglio Regionale Riccardo Nencini, i senatori Vittoria Franco e Stefano Passigli, gli onorevoli Giovanni Bellini, Vannino Chiti, Valdo Spini, il gen. Bruno Loi, ispettore per il reclutamento e le forze di completamento, il gen. Sergio Favaro, comandante interregionale della Guardia di Finanza, il primo presidente della Corte d'appello Marcello De Roberto, il presidente del tribunale amministrativo regionale della Toscana Giovanni Vacirca, il procuratore per la regione Toscana presso la Corte dei Conti Claudio Galtieri, il presidente della Corte dei Conti, sezione giurisdizionale per la Toscana, Giancarlo Guasparri, l'avvocato distrettuale dello Stato Luigi Andronio, il Procuratore Generale della Repubblica Ubaldo Nannucci, assessori regionali, provinciali e comunali.

Il Salone dei Cinquecento durante l'inaugurazione dell'anno accademico





*Il Presidente Chiappa e il
Sindaco Domenici*

*Il Senato accademico nel corso
della cerimonia*

*Il Direttore della Scuola Normale
Superiore di Pisa Varaldo e il
Presidente della CRUI Tosi*



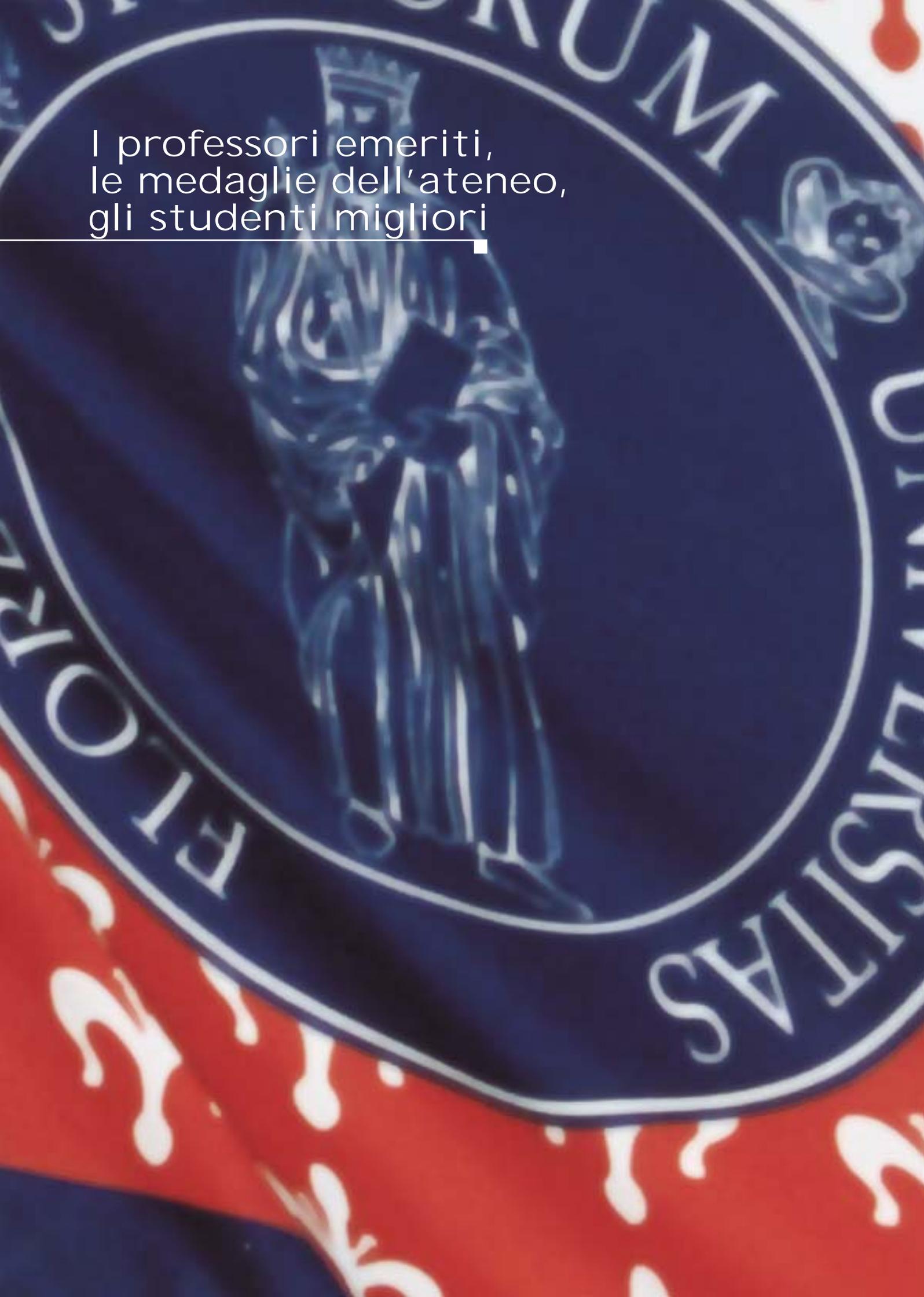


Hanno partecipato alla cerimonia anche il prof. Piero Tosi, rettore dell'Università degli studi di Siena e presidente della Conferenza dei rettori delle Università italiane, e il prof. Riccardo Varaldo direttore della Scuola Normale Superiore di Pisa.

La cerimonia si è aperta con il saluto del sindaco di Firenze Leonardo Domenici a cui hanno fatto seguito la relazione del rettore Augusto Marinelli e l'intervento di Laura Bennati, rappresentante degli studenti. Dopo la prolusione inaugurale, svolta quest'anno dal prof. Sergio Romagnani, ordinario di Medicina interna, sul tema: *"Nuove frontiere della medicina: le terapie rigenerative e l'immunoterapia dei tumori"*, sono stati consegnati i diplomi di professore emerito, le medaglie dell'Ateneo e i diplomi di laurea agli studenti migliori.

La mattina di sabato 22 novembre, in occasione dell'inaugurazione dell'anno accademico, il Cardinale Ennio Antonelli arcivescovo di Firenze ha celebrato la Messa per gli universitari in Battistero

I professori emeriti,
le medaglie dell'ateneo,
gli studenti migliori



Nel corso della cerimonia di inaugurazione dell'anno accademico 2003-2004 sono stati consegnati i diplomi di **professore emerito** al Prof. Enzo BRIZZI, già ordinario di Anatomia umana, nella Facoltà di Medicina e Chirurgia e Prorettore Vicario dell'Università di Firenze dal 1976 al 1979 (nella foto) e al Prof. Alberto FONNESU, già ordinario di Patologia generale, nella Facoltà di Medicina e Chirurgia.

Il rettore Augusto Marinelli ha inoltre conferito la medaglia dell'ateneo per il personale che ha svolto quarant'anni di servizio nell'Università a:

Prof. **GIOVAMBATTISTA ALBERTI**, già ordinario di Filologia classica, nella Facoltà di Lettere e Filosofia;

Prof. **GIORGIO ALFIERI**, già ordinario di Malattie dell'apparato visivo, nella Facoltà di Medicina e Chirurgia;

Prof. **ENZO BRIZZI**, già ordinario di Anatomia umana, nella Facoltà di Medicina e Chirurgia;



Prof. **PIER ANGIOLO CETICA**, già ordinario di Tecnologia dell'architettura, nella Facoltà di Architettura;

Prof. **CURZIO CIPRIANI**, già ordinario di Mineralogia, nella Facoltà di Scienze Matematiche, Fisiche e Naturali, Prorettore dal 1973 al 1991;

Prof. **PIER GIORGIO DESIDERI**, già ordinario di Chimica analitica, nella Facoltà di Scienze Matematiche, Fisiche e Naturali;

Prof. **PAOLO FANFANI**, già associato di Diritto del lavoro, nella Facoltà di Economia;

Prof. **FRANCO FAVILLI**, già ordinario di Microbiologia agraria, nella Facoltà di Agraria;

Prof. **PIERO FOCARDI**, già ordinario di Geologia applicata, nella Facoltà di Agraria;

Prof. **ADA FONZI FOSCO**, già ordinario di Psicologia dello sviluppo e Psicologia dell'educazione, nella Facoltà di Psicologia, Preside della Facoltà di Magistero dal 1980 al 1983, Preside della Facoltà di Scienze della Formazione dal 2001 al 2002;

Prof. **LUIGI LOTTI**, già ordinario di Storia contemporanea, nella Facoltà di Scienze Politiche, Preside della Facoltà di Scienze Politiche dal 1974 al 1992;

Prof. **SALVATORE ORLANDO**, già ordinario di Malattie odontostomatologiche, nella Facoltà di Medicina e Chirurgia;

Prof. **GIUSEPPE SALVI**, già ordinario di Malattie dell'apparato visivo, nella Facoltà di Medicina e Chirurgia;

Prof. **PIERO SARTI FANTONI**, già associato di Chimica organica, nella Facoltà di Farmacia;

Prof. **ALESSANDRO SERPIERI**, già ordinario di Letteratura inglese, nella Facoltà di Lettere e Filosofia;

Prof. **PIERO TANI**, già ordinario di Economia politica nella Facoltà di Economia, Preside della facoltà di Economia dal 1991 al 1998;

Prof. **DANILO TORRE**, già ordinario di Paleontologia e paleoecologia, nella Facoltà di Scienze Matematiche, fisiche e Naturali, Preside della Facoltà di S.M.F.N. dal 1978 al 1981;

Sig.ra **LUCIANA ACCIAI**, già dirigente nel Polo scientifico di Careggi;

Sig.ra **MARIA ACOCELLA** già EP3 nell'area amministrativa gestionale dell'Ufficio del dottorato di ricerca;

Dott.ssa **GIULIANA CAMARLINGHI**, già EP2 dell'area tecnica elaborazione dati del dipartimento di Scienza della politica e sociologia;

Sig. **FRANCESCO FAVILLI**, già D1 nell'area tecnica elaborazione dati del Dipartimento di Biotecnologia agraria;

Dott. **BRUNELLO MASCHERINI**, già EP3 nell'area delle biblioteche nelle Biblioteche dell'area scientifica;

Sig. **TOSCO VENTURI**, già D1 nell'area tecnica elaborazione dati del Dipartimento di Anatomia, istologia e medicina legale.

Hanno ricevuto il diploma di laurea, inoltre, **gli studenti migliori**, uno per ogni Facoltà, laureati nell'anno precedente, con il massimo dei voti e nel minor tempo possibile. Sono: Maddalena Ragona (Agraria), Silvia Tagliagambe (Architettura), Sabrina Campatelli (Economia), Matteo Ceccarelli (Farmacia), Serena Meucci (Giurisprudenza), Giovanni Loglio, (Ingegneria), Ilenia Achilli (Lettere e Filosofia), Emiliano Chisci (Medicina e Chirurgia), Donata Milloni (Psicologia), Martina Spini (Scienze della Formazione), Francesca Frosali (Scienze Matematiche, Fisiche e Naturali), Senio Bonini (Scienze Politiche).

MADDALENA RAGONA (Agraria)



SILVIA TAGLIAGAMBE
(Architettura)



SABRINA CAMPATELLI (Economia)





MATTEO CECCARELLI (Farmacia)



SERENA MEUCCI (Giurisprudenza)



GIOVANNI LOGLIO (Ingegneria)

ILENIA ACHILLI
(Lettere e Filosofia)



EMILIANO CHISCI
(Medicina e Chirurgia)



DONATA MILLONI (Psicologia)
*Il diploma è stato ritirato da
Rosa Pia Lauro Grotto*





MARTINA SPINI
(Scienze della Formazione)



FRANCESCA FROSALI
(Scienze Matematiche, Fisiche
e Naturali)



SENIO BONINI (Scienze Politiche).

Relazione
del rettore
Augusto Marinelli



Signor Presidente, Eminenza, signor Sindaco, Autorità tutte, Colleghi, cari Studenti, Signore e Signori, inauguriamo oggi l'anno accademico 2003-2004, nel corso del quale l'Ateneo celebra i suoi 80 anni. È un periodo di storia recente che proviene da origini più antiche, visto che le radici del nostro ateneo risalgono al 1321, quando, per volontà politica del Comune di Firenze, si giunse alla costituzione dello *Studium Generale et Universitas Scholarium*. Storia ricca sin dalle origini di spunti di eccellenza assoluti, ma anche di periodi difficili per l'evoluzione di un'istituzione universitaria inscindibilmente legata allo sviluppo della città di Firenze. Ma oggi non voglio proporvi un bilancio del passato. Con quest'anno inizia anche il mio secondo mandato e, ringraziando tutti coloro che mi hanno conferito la loro fiducia, intendo tracciare alcune linee guida per lo sviluppo dell'ateneo nel prossimo triennio e possibilmente oltre.

Il ruolo dell'Università

Dopo mille anni senza sostanziali modifiche nel loro assetto, le università vedono messo a rischio il proprio ruolo storico di depositarie del sapere a livello superiore. Alcuni fenomeni appaiono determinanti nella definizione del futuro dell'università:

la globalizzazione del commercio e del sistema delle conoscenze;

la crescente domanda di istruzione universitaria, con i connessi problemi di risorse, modalità e finalità della formazione di massa;

la velocità nella creazione di nuova conoscenza collegata alle istanze della formazione permanente, del reclutamento e della stabilità per i ruoli accademici, del rapporto con le grandi imprese quali produttrici di ricerca e di innovazione;

“la scala temporale compressa e la natura non lineare dei trasferimenti di conoscenza dai laboratori universitari alla produzione commerciale”:¹

le innovazioni nelle tecnologie per la comunicazione e l'informazione, con conseguenze sulle forme di insegnamento e sullo stesso concetto fisico di struttura universitaria.

Ognuno di questi elementi può, infatti, alterare profondamente l'attuale sistema universitario.

Nei recenti documenti europei dedicati alla creazione di un'area comune per l'alta formazione si individuano nuove funzioni per il sistema universitario: ad esempio, svolgere un ruolo più attivo nella formazione permanente; realizzare un sistema di valutazione e di gestione della qualità; realizzare servizi per il trasferimento delle innovazioni; realizzare infrastrutture avanzate di *Information Technology* per assicurare la massima efficienza possibile alle attività di ricerca; offrire servizi di tirocinio e di tutoraggio post laurea agli studenti per favorire il loro ingresso nel mondo del lavoro; sviluppare nella popolazione l'interesse per la scienza e la tecnologia per aumentare la propensione a questo tipo di studi.

NOTE

¹ Cfr. James J. Duderstadt, "Preparing for the Revolution: The Future of the University in the Digital Age" in Werner Z. Hirsch, Luc E. Weber (editors): *As The Walls of Academia are Tumbling Down*, Londra-Parigi-Ginevra, Economica, 2002, pagg. 38-52.

Il dibattito internazionale su questi temi non ha finora individuato soluzioni univoche; in particolare, ci si domanda quale possa essere il sistema più efficiente di contributo pubblico per garantire l'accesso all'università al più ampio numero possibile di studenti senza penalizzare la qualità della formazione. È una questione su cui tutti dobbiamo confrontarci e trovare risposte convincenti, perché non è accettabile che qualità e quantità siano un ossimoro per il sistema universitario. Ma prima di tutto, come è scritto in un recentissimo documento dell'Unione Europea "dobbiamo ancora convincere parlamenti e governi del contributo vitale della formazione e della ricerca universitarie al benessere sociale ed economico"².

È indispensabile una visione chiara degli obiettivi che l'università italiana deve perseguire. I governi per troppi anni hanno rinviato un vero confronto sull'università e soprattutto non hanno mostrato una strategia coerente per l'alta formazione e la ricerca. I provvedimenti adottati, dall'autonomia universitaria alla riforma della didattica, pur se ispirati ad obiettivi condivisi, in linea con l'evoluzione mondiale, hanno poi scontato gravi problemi nell'applicazione, entrando in conflitto con altri interessi generali dello sviluppo del Paese - risanamento finanziario fra tutti - proprio per la mancanza di una effettiva strategia nel settore.

La situazione attuale è molto insoddisfacente, non solo per le risorse disponibili, ma soprattutto per l'incertezza normativa su punti fondamentali quali: l'effettività dell'ultima riforma didattica, lo stato giuridico, le modalità di reclutamento e le procedure concorsuali dei docenti, l'autonomia degli atenei, il sistema di ricerca nazionale. Incertezza incomprendibile alla luce di tutti i pronunciamenti politici a livello nazionale ed europeo e degli studi sulle relazioni fra ricerca, formazione e sviluppo. Cito per tutti le "Linee guida per la politica scientifica e tecnologica del governo": "I sistemi economici, nel nuovo scenario, fondano la loro competitività sulla produzione, diffusione ed utilizzazione di nuove conoscenze. Occorre realizzare un circuito virtuoso, che veda l'innovazione alimentata dalla ricerca, dalla disponibilità di capitale umano qualificato e dalla capacità di assimilare nuova conoscenza come fattore determinante per lo sviluppo."³

Tutti questi interventi indicano in modo inequivocabile il ruolo fondamentale dell'università nella produzione e nel trasferimento delle conoscenze e quindi il suo contributo ai processi di sviluppo delle società moderne, ma evidenziano anche le difficoltà a tradurre queste convinzioni in strumenti attuativi concreti. Non si può pensare a una ricerca competitiva senza adeguati finanziamenti, non si può parlare di un'università di massa e di qualità senza risorse aggiuntive.

I rettori italiani, in molte occasioni, hanno manifestato le loro difficoltà a gestire correttamente strutture complesse come le università senza chiari ed univoci indirizzi. Credo che nessun rettore voglia rivendicare le prerogative del governo nella definizione delle linee guida della formazione universitaria nazionale, ma è altrettanto certo che non è possibile svolgere il proprio dovere di amministratore in modo corretto, solo inseguendo riforme senza poter programmare tempi, risorse e progetti di sviluppo.

NOTE

² UE, Trends 2003: Progress towards the European Higher Education Area

³ pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 248 del 22 ottobre 2002

La situazione internazionale

Alcuni dati possono chiarire la difficile situazione italiana nel campo della ricerca e della formazione universitaria.

In Italia la percentuale di laureati sul totale della popolazione con età compresa fra i 25 e i 34 anni è del 12%, mentre la media europea è del 29%, praticamente uguale alla media OCSE 28%⁴. Si tratta di un differenziale elevatissimo che assume dimensioni ancora più preoccupanti se confrontato con i dati dei paesi con le maggiori dinamiche di sviluppo: Finlandia, Svezia, Spagna e Francia, tutti fra il 35 e il 38%. Una percentuale di laureati (quinquennali) pari a circa un terzo di quella dei nostri più prossimi competitori non può che preoccuparci su quali potranno essere le possibilità, i percorsi di sviluppo del nostro Paese.

La situazione è altrettanto critica per la formazione continua. In questo settore l'obiettivo che "almeno il 15% della popolazione in età lavorativa (25-65 anni) dell'UE partecipi a corsi di formazione permanente"⁵ è già ampiamente realizzato in diversi Paesi, mentre in Italia solo ora si stanno realizzando i relativi strumenti.

La situazione della ricerca a livello generale non può certamente definirsi migliore, nonostante l'esistenza di centri di eccellenza riconosciuti internazionalmente. In un recente studio (2003) la Commissione Europea illustra la situazione dei ricercatori nei principali paesi confrontando il loro numero con la popolazione attiva e il confronto è veramente impietoso per l'Italia. La media UE è di 5 ricercatori per mille attivi, percentuale che supera il 9 per mille in Giappone, Stati Uniti, Finlandia e Svezia, mentre l'Italia è sotto la soglia di 3 per mille, ultimo posto in Europa. Quello che è ancora più grave è la tendenza di questi indicatori. Mentre la media UE è salita del 19%, con vari paesi con incrementi superiori al 50%, l'Italia è l'unica a registrare una riduzione di ben il 12%, che l'ha condotta ad essere superata da paesi come Grecia e Portogallo che invece hanno registrato aumenti superiori al 100%.

Da sottolineare, infine, come il sottofinanziamento del sistema universitario e della ricerca riguardi in Italia sia la componente pubblica sia quella privata: il contributo dei soli finanziamenti privati ammonta allo 0,1% del PIL, contro addirittura l'1,2% degli USA.

L'Unione Europea

In questo quadro l'Unione Europea rappresenta un importante riferimento, in quanto, pur non avendo ancora sviluppato una specifica azione normativa, si è posta l'obiettivo di far diventare l'Europa, entro il 2010, "l'economia basata sulla conoscenza più competitiva e dinamica del mondo" e ha avviato il percorso per la costituzione di un'*area europea dell'alta formazione* con la conferenza di Bologna del 1999, poi proseguito con quelle di Lisbona del 2001 e di Berlino del 2003.

Proprio da quest'ultimo incontro è emerso chiaramente il ruolo dell'università in Europa: "il bisogno di aumentare la competitività deve essere bilanciato dall'obiettivo di migliorare le caratteristiche sociali dell'*area europea dell'alta formazione*, rafforzando la coesione sociale e ri-

NOTE

⁴ Dati UE 2001

⁵ Consiglio europeo di Lisbona, in Bollettino dell'Unione Europea n. 2/2000

ducendo le disuguaglianze a livello sia europeo sia nazionale. I Ministri riaffermano la loro posizione che l'alta formazione è un servizio pubblico e una responsabilità pubblica".⁶

Con questa prospettiva la conferenza di Berlino ha analizzato l'andamento del processo di realizzazione degli impegni della dichiarazione di Bologna e la valutazione finale conferma le preoccupazioni già avanzate nella precedente analisi: una condivisione unanime dei principi da parte di tutti i paesi coinvolti senza però coerenti impegni di risorse per la loro applicazione, che si limita così a soli aspetti normativo-formali.⁷

In questo quadro appare estremamente importante quanto detto recentemente dal Presidente della Commissione Europea: "Dobbiamo avanzare in modo convincente verso l'obiettivo del 3% del PIL per la spesa nella ricerca, nello sviluppo e nell'innovazione. (...) Anche in questo ambito abbiamo bisogno di una *road map*. Non possiamo smorzare la spinta che Lisbona e il VI Programma quadro hanno dato alla ricerca europea, anzi dobbiamo intensificarla"⁸.

La definizione di questa *road map* a livello europeo per conseguire l'obiettivo della più "avanzata società della conoscenza" può effettivamente rappresentare il modo corretto per affrontare il tema dell'università e della ricerca in Europa. Un sistema di indirizzi e vincoli europei su questo tema può anche contribuire al processo di unificazione europea, integrando gli obiettivi di finanza pubblica con quelli di istruzione.

La costituzione di un'area comune europea per l'alta formazione e la ricerca appaiono condizioni irrinunciabili per una futura, vera integrazione.

L'ateneo fiorentino

Mi sembra corretto a questo punto, proprio nella prospettiva degli indirizzi dell'area europea dell'alta formazione, esporre l'attività dell'ateneo fiorentino per le principali tematiche relative ai rapporti con la società, alla didattica, alla ricerca, alle infrastrutture e all'organizzazione.

I rapporti con il territorio

Il concetto di apertura dell'università a tutte le componenti della società è stato un elemento portante di tutta l'azione di governo dell'ateneo, e ritengo che abbia condotto l'università ad assumere un ruolo importante nei processi decisionali locali quale mai aveva avuto in passato, dando luogo a una nuova stagione di dialogo con le istituzioni e con il mondo produttivo. Citerò nel corso della relazione alcuni dei principali risultati di questo nuovo rapporto che evidenziano bene quanto l'u-

NOTE

⁶ Comunicato della Conferenza dei ministri responsabili dell'istruzione superiore "Realising the European Higher Education Area", Berlino, 19 settembre 2003

⁷ "Mentre molti governi hanno fatto considerevoli progressi rispetto alla creazione del quadro normativo per permettere agli istituti di alta formazione di implementare le riforme decise a Bologna, solamente metà di essi hanno fornito i fondi per la realizzazione di tali riforme. ... Ciò significa che le riforme di Bologna sono state spesso implementate a scapito di altre importanti funzioni o di altri miglioramenti essenziali negli istituti di alta formazione". (Trends 2003, Progress towards the European Higher Education Area, UE 2003).

⁸ Romano Prodi Presidente della Commissione europea, Conferenza stampa sul prossimo Consiglio Europeo, Bruxelles, 15 ottobre 2003

niversità può dare al territorio, ma anche quanto l'università abbia bisogno del legame con la società.

La didattica

Per quanto riguarda la didattica molto è stato fatto per applicare la riforma degli ordinamenti, rispondendo così alla prima indicazione della conferenza di Bologna per la realizzazione di percorsi formativi comparabili in ambito europeo e organizzati su due cicli principali. Grande attenzione è stata data anche agli altri obiettivi posti a livello europeo: l'adeguamento dell'offerta formativa alle nuove istanze della società, l'aumento degli accessi all'università, la riduzione degli abbandoni, la promozione di *curricula* e titoli congiunti, l'incentivazione della mobilità internazionale, il miglioramento del *placement* dei nostri studenti, lo sviluppo di programmi di formazione permanente.

Nel complesso l'ateneo fiorentino ha al momento attivato 101 corsi di laurea, 42 corsi di laurea specialistica, 5 corsi di laurea specialistica a ciclo unico, 68 master universitari, 85 dottorati di ricerca di cui 4 internazionali e 57 scuole di specializzazione. I risultati di questo sforzo sono documentati da un aumento di oltre il 20% delle immatricolazioni al primo livello rispetto al periodo pre-riforma. Parallelamente si è investito sulla riduzione degli abbandoni, con forme di tutoraggio e di adeguamento dei percorsi formativi: nell'ultimo quadriennio si è registrato così un aumento del 60% dei laureati per docente.

Attualmente l'Ateneo fiorentino, sulla base dei dati della rilevazione sistematica della valutazione della didattica, risulta offrire una buona qualità dei corsi, nonostante carenze strutturali abbastanza diffuse. Molto positivi sono i dati rilevati negli ultimi tre anni, nell'ambito del progetto *AlmaLaurea*, sull'assorbimento dei laureati da parte del mercato del lavoro, che vedono l'Ateneo fiorentino con percentuali di circa 6-7 punti al di sopra della media degli altri atenei.

Si evidenzia, quindi, un'offerta didattica efficace e apprezzata anche dal mondo del lavoro, ulteriormente arricchita da una diffusione generalizzata di stage e tirocini pre e post laurea, ma per una valutazione complessiva della riforma è necessario procedere ad un esame attento di tutte le innovazioni introdotte, anche per evitare i rischi evidenziati dalla stessa CRUI che "il triennio [sia] visto come una formazione di *serie B* rispetto alla impostazione precedente.. e si possa prevedere un degrado generalizzato se non si interviene rapidamente apportando qualche correzione".⁹

Quest'anno faremo, pertanto, il bilancio del primo triennio di applicazione della riforma, per riformulare l'offerta formativa dell'ateneo alla luce di questa esperienza, cercando così di esaltare i pregi di quanto fatto e, possibilmente, correggerne gli eventuali difetti. Dovremo perciò prioritariamente considerare le risorse disponibili e i risultati conseguiti in termini di studenti, perché l'Ateneo fiorentino dovrà responsabilmente e realisticamente decidere quale offerta didattica può proporre garantendo gli elevati livelli qualitativi dei processi formativi che gli sono internazionalmente riconosciuti.

NOTE

⁹ Conferenza dei Rettori delle Università Italiane, Risoluzione della commissione sul D.M. 509 e decreti successivi, 12.05.2003

Sarà necessario in ogni caso completare e/o valorizzare quelle innovazioni nell'organizzazione didattica non ancora pienamente recepite, ma che costituiscono il vero perno della riforma e che fanno parte della *road map* europea: la realizzazione dei comitati di indirizzo, l'effettività degli stage aziendali, i manager della didattica, tutti e tre aspetti che devono costituire il legame essenziale fra lo studente, la struttura didattica e il mondo del lavoro. Un altro punto qualificante sarà rappresentato dall'internalizzazione dei dottorati di ricerca nei percorsi universitari, configurandoli come terzo livello formativo a tutti gli effetti, da cui consegue il loro inserimento nella programmazione, il riconoscimento dell'attività dei docenti e dei crediti, la valutazione.

L'attenzione a queste tematiche è testimoniata fra l'altro dalla specifica previsione di tre nuovi prorettori: uno per la valutazione della riforma e il diritto allo studio, uno per l'innovazione didattica e la qualità e uno per i dottorati di ricerca.

Tutto il processo decisionale in tema di didattica, ma non solo, sarà sostenuto dalla valutazione.

Gli strumenti di autovalutazione sono infatti un tema essenziale del prossimo triennio. La valutazione della didattica, il progetto *AlmaLaurea* per la verifica dell'inserimento nel mondo del lavoro dei laureati e la valutazione della ricerca in fase di realizzazione, rappresentano i pilastri di un sistema di "qualità" che deve abbracciare tutta l'attività universitaria e che vede nel Nucleo di valutazione interna l'attore principale.

In particolare dal prossimo anno la ricerca di un sistema di qualità dell'ateneo ci vedrà impegnati nella certificazione dei nostri corsi: un progetto ambizioso soprattutto a causa della carenza di risorse, ma credo necessario proprio da un punto di vista culturale. Questo progetto, oltre ad avvicinarci all'Europa, ci obbligherà a confrontarci al nostro interno sul concetto di qualità e su come conseguirlo al meglio. Mi auguro che la maggior parte della nostra offerta formativa possa raggiungere questo obiettivo e confido nella disponibilità di tutti per ottenere questo risultato.

Nella Carta dei doveri e dei diritti delle Università realizzata dalla CRUI si richiama il principio "della centralità dei diritti degli studenti nelle attività didattiche degli Atenei". L'ateneo in tal senso ha operato e opera per migliorare tutti i servizi agli studenti, dalle residenze studentesche alle attrezzature informatiche, dalle aule ai laboratori. Non mi dilungo su tutte le realizzazioni effettuate negli ultimi tre anni su questi temi, ma credo valga la pena di sottolineare che il nuovo insediamento per le Scienze Sociali a Novoli, di prossima inaugurazione anche per le attività didattiche, costituirà un grande e necessario salto di qualità nelle strutture delle facoltà interessate: basti pensare all'informatizzazione di tutte le aule e alla biblioteca, con più di 800.000 volumi su 30 chilometri di scaffali e con sistemi di gestione altamente automatizzati (16 chilometri di scaffali aperti) e in grado di offrire servizi migliori a studenti e docenti. I prossimi obiettivi sono: residenze, aule informatiche, servizi on line, *smart card*, migliori servizi bibliotecari e di front office, tutorati.

Lo sviluppo edilizio per la didattica e la ricerca

L'insediamento delle Scienze sociali a Novoli costituisce uno dei poli di sviluppo edilizio insieme al centro storico, a Careggi e a Sesto fiorentino. L'approvazione del piano triennale 2003/2005, deliberata dal Consiglio di amministrazione ad aprile scorso, ha concluso una fase di programmazione finalizzata alla riorganizzazione sul territorio delle aree di didattica e ricerca dell'Università di Firenze.

Gli interventi previsti consentono di ottimizzare le risorse finanziarie, volte sia a realizzare edifici specifici per l'edilizia generale e dipartimentale sia a promuovere un riordino funzionale e una rivitalizzazione delle sedi del centro storico per adattare alle nuove esigenze disciplinari. In entrambi i casi, si mira, di conseguenza, anche ad una valorizzazione del contesto dove si colloca l'edificio universitario. Nel caso dell'ampliamento della biblioteca dell'area umanistica, ad esempio, si "dialoga" per la contestuale riprogettazione dell'adiacente piazza Brunelleschi, mediante un'azione di accordi con gli enti locali e le altre istituzioni.

Il senso del lavoro svolto è, dunque, quello di rafforzare l'intera maglia dell'assetto edilizio per poli e fornire, anche con il supporto delle istituzioni pubbliche e culturali, le soluzioni di breve periodo, per giungere, in una logica di sistema, a stabilizzare l'impianto complessivo, con l'intento di promuovere il raggiungimento di un equilibrio tra la realtà dei poli e del nuovo sviluppo della rete metropolitana, tra presente e futuro, tra città consolidata e crescita urbana.

In questo quadro manca però un tassello di estrema importanza per la corretta definizione complessiva del polo scientifico e tecnologico di Sesto: la disponibilità della caserma Quarleri, che fin dal 1999 ci era stata assicurata. Questo elemento rischia di determinare una perdita di efficienza complessiva del progetto Sesto e per questo chiediamo un impegno da parte di tutte le istituzioni coinvolte per giungere nel più breve tempo possibile alla conclusione di questa fin troppo lunga vicenda.

Il polo scientifico universitario di Sesto fiorentino rappresenta già oggi una realtà di rilevanza internazionale e diventerà ancora di più un punto di riferimento della ricerca avanzata e dell'alta formazione. Proprio questo pomeriggio, un gruppo di scienziati ed esperti europei, a corollario del convegno di Trieste sulle grandi infrastrutture di ricerca, sarà in visita al polo di Sesto, segno del grande interesse e reputazione di cui gode.

Guardando a questa grande realtà scientifica, in collegamento con i laboratori più importanti a livello internazionale, viene spontaneo chiedersi perché non valorizzare l'esistente, perché non convogliare gli investimenti su infrastrutture che già rappresentano il futuro della ricerca scientifica in Italia? Offre motivo di perplessità, infatti, in riferimento al recente annuncio della costituzione dell'Istituto italiano di tecnologia, il fatto che gli investimenti aggiuntivi a livello nazionale per questo settore strategico non vengano destinati a implementare quanto già c'è, ma all'istituzione di iniziative del tutto nuove.

La ricerca

La ricerca è il fulcro dell'attività universitaria e l'elemento caratterizzante della sua formazione. Il principio dell'inscindibile rapporto fra ricerca e formazione deve essere preservato e per far ciò è necessario che

i docenti siano posti nelle migliori condizioni possibili per svolgere la loro attività e ciò deve essere garantito in termini di risorse disponibili, di infrastrutture, di personale, di possibilità di reclutamento e di limiti all'impegno didattico. Anche quest'anno, a conferma della qualità dei propri ricercatori, Firenze è risultata prima fra gli atenei italiani per entità dei finanziamenti assegnati ai progetti di rilevante interesse nazionale coordinati da propri docenti. Ma per quanto potremo continuare ad essere competitivi con i centri di ricerca degli altri paesi con l'attuale livello di risorse?

Dal canto suo l'ateneo cerca di recepire, se non di anticipare, tutti gli indirizzi comunitari, quali: lo sviluppo dei rapporti con il mondo produttivo; la costituzione di centri di eccellenza nella ricerca e nell'alta formazione; la valutazione della ricerca.

La politica di apertura al territorio ha trovato in questo settore importanti risultati con l'avvio di un sistema di concertazione finalizzato a favorire l'impatto della ricerca nella società, e concretamente realizzato attraverso la messa in operatività di un *Incubatore dell'area metropolitana* e la definizione di servizi agli spin-off.

Dal primo gennaio saranno operativi i primi tre Centri di ateneo per la ricerca, trasferimento e alta formazione: CLIEO – Centro di linguistica storica e teorica; CERTU – Turbomacchine e sistemi energetici; Centro per lo studio a livello molecolare e clinico di malattie croniche, infiammatorie degenerative e neoplastiche per lo sviluppo di nuove terapie. Centri che vanno ad aggiungersi alle 7 strutture di eccellenza già riconosciute a livello nazionale e locale.

Per la valutazione dal prossimo anno sarà attiva l'anagrafe della ricerca che consentirà di monitorare anche questa fondamentale attività dell'ateneo e, conseguentemente, di ottimizzare le risorse disponibili anche da questo punto di vista.

Lo sforzo complessivo per favorire lo sviluppo della ricerca fiorentina, ha determinato il raddoppiamento dei finanziamenti per docente nell'ultimo triennio.

Un cenno meritano infine i dottorati di ricerca, che sempre più dovranno costituire non solo un canale di reclutamento dei futuri docenti, ma anche offrire al mercato e alla società in generale quelle competenze di alta specializzazione e professionalità attualmente carenti in Italia, soprattutto per la difficoltà ad offrire adeguati percorsi formativi nazionali.

Da questo punto di vista alcune università hanno già avviato la realizzazione di "scuole di dottorato", altre sedi universitarie hanno invece intrapreso iniziative diverse nel campo dell'alta formazione, come ad esempio lo stesso nostro ateneo con l'Istituto italiano di scienze umane, che svolge attività di alta formazione anche dottorale. L'Università di Firenze dovrà guardare a tutti questi esempi, riconoscendo che esiste una pluralità di modi di fare didattica avanzata, strettamente connessa con la ricerca, e dovrà pertanto giungere a soluzioni che riconoscano ed esaltino al meglio questo pluralismo.

A queste soluzioni occorrerà giungere al più presto, partendo dall'esperienza già maturata dai nostri rappresentanti d'area, dai coordinatori dei dottorati esistenti, dai direttori di dipartimento a cui i dottorati fanno capo, dai rappresentanti dell'associazione dei dottorandi. Lo svi-

luppo di questo livello in cui la didattica è così strettamente legata alla ricerca non potrà prescindere dall'elaborazione di alcuni criteri oggettivi di valutazione dei dottorati stessi.

L'internazionalizzazione

La strategia dell'internazionalizzazione è un altro degli assi portanti della vita dell'Università di Firenze, con gli obiettivi di: creare una rete sistematica di collaborazioni intese a rendere possibili titoli di studio a valenza internazionale, in particolare dottorati di ricerca e master; partecipare attivamente alla strategia di internazionalizzazione promossa dal MIUR per lo sviluppo di progetti internazionali e la creazione dell'Area Europa di Ricerca; potenziare la rete di accoglienza per studenti non italiani, in collaborazione con organizzazioni pubbliche e non pubbliche.

In particolare, l'obiettivo di accrescere la mobilità nell'alta formazione, ai primi posti fra le priorità europee, vede Firenze come una delle principali sedi di interscambio di docenti e studenti grazie ad una rete di accordi internazionali in costante crescita e sempre più a carattere sistematico piuttosto che a contenuto settoriale. Se nel 2000 Firenze era collegata a circa 90 università non italiane, oggi il numero di questi accordi è salito a 150.

Va segnalato l'imponente ed efficace sforzo per avviare dottorati e master internazionali nell'ambito dei progetti "Interlink" del MIUR: un campo dove le proposte presentate dal nostro Ateneo sono sempre state fra il primo e il secondo posto nelle graduatorie nazionali.

Le iniziative dei master internazionali si inseriscono spesso in progetti di respiro europeo: è, questo, il caso della partecipazione di Firenze al "Master Europeo di studi Mediterranei". Nello stesso ambito va ricordata la partecipazione dell'Università di Firenze al programma *Erasmus Mundus*, anch'esso sostenuto da autorità pubbliche, in primis il Comune di Firenze e la Regione Toscana. Si tratta di un progetto inteso a dare vita a un sistema di master di primo livello destinati anch'essi a tutta l'area mediterranea e prevalentemente incardinati presso il nostro ateneo.

L'organizzazione

Pur con le difficoltà ricordate, è specifico dovere del Rettore garantire le migliori condizioni di funzionamento delle strutture universitarie date le risorse disponibili. Per ottenere questo risultato le due linee d'azione possibili sono aumentare l'efficienza dell'organizzazione e reperire nuove risorse.

Il miglioramento dell'efficienza della macchina amministrativa è stato un obiettivo costante nell'ultimo triennio e lo sarà nel futuro. La riorganizzazione amministrativa con l'istituzione dei poli di servizio è il risultato più evidente di questa azione. Siamo già al lavoro per valutare i risultati conseguiti e proporre una soluzione definitiva per i servizi dell'ateneo già dal prossimo anno.

Un altro elemento importante di razionalizzazione delle risorse è stato l'unificazione delle strutture informatiche nel Centro servizi informatici dell'ateneo fiorentino (CSIAF). Anche questo risponde all'indirizzo

europeo di dotare le strutture di alta formazione delle infrastrutture di Information Technology allo stato dell'arte per offrire un supporto ottimale alla ricerca, all'insegnamento e ai servizi. Con questa riorganizzazione ci è stato possibile colmare in buona parte il ritardo molto grave in cui i servizi informatici di Ateneo versavano. Cito fra i principali risultati la costruzione della rete a larga banda di ateneo, la realizzazione della nuova *server farm* prevista nei prossimi mesi e delle strutture di base per l'*e-learning*, nonché l'informatizzazione di molti servizi a studenti e ricercatori: registrazione degli esami, nuovi servizi *on line*, *data warehouse* di ateneo. Questi ultimi sviluppi dovrebbero anche consentire rilevanti risparmi gestionali con la conseguente possibilità di una redistribuzione delle risorse su altri servizi, ovviando così, almeno in piccola parte, alla mancanza di adeguati finanziamenti.

Per quanto riguarda la seconda linea d'azione – il reperimento di nuove risorse - il risultato principale è stato la sottoscrizione di un accordo di programma sull'edilizia con il Ministero, che permetterà di continuare uno sviluppo indispensabile per rimanere competitivi nella ricerca e nella formazione e allo stesso tempo rimediare finanziariamente ad alcune scelte di investimento effettuate nel passato.

Il rapporto con gli enti territoriali è un altro campo su cui è stato possibile costruire nuove collaborazioni e trovare nuove forme di sinergia per le iniziative universitarie. Un esempio per tutti è l'importante accordo raggiunto con la Regione Toscana che porterà a breve alla sigla degli atti aziendali per la costituzione delle aziende ospedaliere di Careggi e Meyer, che prevedono una partecipazione paritetica fra università e regione. Su questa base sarà quindi sviluppato il progetto del nuovo Careggi ed il completamento del nuovo Meyer, con la riqualificazione degli spazi per la didattica e la ricerca universitaria.

Un altro punto che mi preme sottolineare riguarda la possibilità di individuare nuove strutture in grado di offrire maggiori opportunità di raccolta di finanziamenti esterni: mi riferisco in particolare alle fondazioni. Si tratta di un tema complesso e oggetto di ampie discussioni, e pertanto ritengo che debba essere ancora studiato approfonditamente prima di procedere ad una fase operativa, ma credo altrettanto che sia sbagliato rifiutarlo a priori.

Il personale

A partire dal 2005 e con ritmi crescenti negli anni successivi una rilevante percentuale del personale docente andrà in quiescenza. È quindi necessario pensare da subito alla creazione dei necessari ricambi generazionali, sapendo come sia difficile e lunga la formazione di un buon docente e di un buon ricercatore. Nonostante i tagli finanziari ci stiamo impegnando a non ridimensionare i tradizionali canali di reclutamento (assegni di ricerca, dottorati) e, allo stesso tempo, a creare nel medio periodo le condizioni per migliorare ulteriormente i livelli qualitativi e quantitativi per l'accesso alla carriera universitaria. Detto questo dobbiamo altresì essere consapevoli che negli ultimi anni, per cause solo in parte dipendenti da decisioni interne, i costi per il personale docente sono aumentati considerevolmente, determinando un'evidente situazione di squilibrio rispetto al personale tecnico e amministrativo. Ritengo che

una priorità dell'ateneo, nei limiti delle poche risorse disponibili, sia l'ampliamento dell'organico e l'adeguamento dei ruoli del personale alle effettive necessità. Mi auguro che il rapporto con i sindacati sia proficuo e che permetta la definizione di soluzioni istituzionalmente percorribili e finanziariamente sostenibili.

L'autonomia

Uno dei principi chiave dell'agenda europea in tema di alta formazione è l'autonomia delle istituzioni ad essa preposte: “.. l'indipendenza e l'autonomia delle Università garantiscono che l'alta formazione e la ricerca si adattino continuamente ai nuovi bisogni, alle nuove domande della società e permettano il progresso nella conoscenza scientifica”.¹⁰

È proprio la responsabilità di garantire il libero pensiero e l'indipendenza nelle scelte didattiche e di ricerca a giustificare il principio costituzionale di autonomia, unico in tutto il panorama dei servizi pubblici e internazionalmente sancito. È chiaro anche che tale concetto è inscindibilmente legato alla valutazione dei risultati da parte della società. Questa è la corretta impostazione del problema dell'autonomia che propone la conferenza di Bologna: libertà di scelta da parte delle università e forti sistemi di controllo sui risultati.

Più esattamente, il concetto di autonomia a cui l'Europa fa riferimento prevede specificamente le seguenti funzioni: prendere decisioni indipendenti nei limiti dei compiti istituzionali; decidere sui criteri di accesso alle istituzioni; definire le strategie e gli obiettivi istituzionali; determinare i collegamenti con gli altri settori della società che sono considerati cruciali per ulteriori sviluppi; assumere la responsabilità per le decisioni prese e per i loro possibili effetti sulla società.

Purtroppo l'attuale applicazione del concetto di autonomia nelle università italiane è del tutto estraneo a questi principi: i vincoli sulle entrate e sulla gestione del personale, accompagnati da una totale inadeguatezza di risorse, fanno sì che non esista un'autonomia finanziaria e quindi che, in sostanza, non vi sia autonomia.

Ritengo quello dell'autonomia un elemento decisivo del rapporto tra università e amministrazione centrale e mi adopererò in tutte le sedi per chiarirne i contenuti.

Conclusioni

La questione dell'autonomia, però, non è l'unica a richiedere un chiaro indirizzo politico. Ritengo, infatti, tutte le iniziative ricordate decisive per il futuro dell'ateneo fiorentino e ringrazio, pertanto, tutti coloro che hanno contribuito a realizzarle, a cominciare dal direttore amministrativo e dai prorettori, ma sono altrettanto certo che esse, pur necessarie, non sono da sole sufficienti per garantire un corretto sviluppo della nostra università.

NOTE

¹⁰ Dichiarazione congiunta dei Ministri Europei dell'Istruzione Superiore, intervenuti al convegno di Bologna, 19 giugno 1999, Lo spazio europeo dell'istruzione superiore, “Universities' independence and autonomy ensure that higher education and research systems continuously adapt to changing needs, society's demands and advances in scientific knowledge”.



La revisione della riforma didattica, lo stato giuridico dei docenti, le modalità concorsuali dei docenti, il sistema di ricerca nazionale, l'adeguamento delle risorse finanziarie e il sistema di valutazione dei risultati sono tutti temi aperti che, insieme a quello dell'autonomia, richiedono una definizione organica e coerente secondo una ben chiara strategia complessiva di sviluppo del sistema universitario, possibilmente discussa e condivisa dai principali attori. Se necessario mettiamo in discussione l'intera impostazione dell'università in Italia, compresa la chiusura di alcune sedi, ma definiamo un piano organico di obiettivi, risorse e strumenti. È mio dovere, guardando alla situazione della nostra università come a quella di quasi tutti gli atenei di grandi dimensioni, chiedere un'azione di governo che definisca indirizzi chiari e risorse adeguate per perseguirli, perché come ha detto il Presidente della Repubblica: "Se questo sistema avrà successo [...] molto dipenderà dalle risorse che la Nazione vorrà assegnarvi per lo svolgimento dei vostri compiti."¹¹

Con la consapevolezza dell'impegno e della qualità del personale dell'ateneo, e con la speranza in una piena e convinta adesione anche del Governo italiano al programma europeo di creazione della "economia basata sulla conoscenza più competitiva e dinamica del mondo" **DI-CHIARO APERTO L'ANNO ACCADEMICO 2003-2004.**

NOTE

¹¹ Il Presidente della Repubblica Carlo Azeglio Ciampi all'inaugurazione dell'anno accademico 2002-2003 dell'Università Bocconi, Milano, 9 novembre 2002

Intervento della rappresentante degli studenti

Laura Bennati

Buongiorno a tutti, sono Laura Bennati di Sinistra Universitaria, rappresentante degli studenti in consiglio d'amministrazione. Utilizzerò questo spazio per esporre brevemente le nostre riflessioni sulle problematiche dell'università italiana, e del nostro ateneo, che da sempre si distingue per prestigio e centralità nella vita culturale del paese.

Ringrazio quindi il presidente della Corte Costituzionale dott. Riccardo Chieppa, così come tutte le personalità del mondo cittadino e accademico che sono intervenute e che con la loro presenza sottolineano il valore di questa istituzione che purtroppo nonostante il suo prestigio sembra ad un passo da una crisi irreversibile.



Un intervento da parte di un rappresentante degli studenti è imprescindibile data la centralità degli studenti nel mondo universitario.

Troppe volte si sottovaluta il contributo di chi vive e fa vivere questo sistema.

Quella che stiamo per celebrare oggi non è certo un'inaugurazione serena per la preoccupante situazione in cui versa il nostro ateneo ed in generale l'università italiana. Forse data la difficoltà del momento sarebbe stato un segnale importante decidere di non tenere oggi questa cerimonia, paradossale nella sua veste festosa.

Sono sotto gli occhi di tutti, infatti, le difficoltà che stiamo attraversando.

Crediamo necessaria la presa di coscienza di ogni governo di dare all'università un piano pluriennale delle risorse di cui potrà disporre, cosicché l'università possa avere le basi per fare una programmazione triennale.

Attualmente l'università prende conoscenza dei fondi che le sono concessi dopo ogni finanziaria, tale situazione è insostenibile, ed è vergognoso che ogni anno l'università in tutte le sue componenti sia costretta a trattare e manifestare fino a strappare dei fondi che comunque alla fine sono insufficienti.

Ricordiamo le dimissioni in massa dei rettori in seguito alla scorsa finanziaria e le loro continue trattative per strappare solo una parte di quello richiesto al governo.

Così come è stata necessaria la fuoriuscita mediatica dei 1700 ricercatori perché ci fosse una concessione-contentino per assumere i ricercatori che avendo vinto il concorso hanno diritto ad essere assunti.

Quello della ricerca è solo uno dei campi che rimangono sguarniti dalle scarse concessioni del nostro ministero e che ci relegano tra i fanalini di coda in Europa, costringendo le nostre menti ad involarsi verso lidi in cui possano sperimentare in libertà, con mezzi che siano perlomeno dignitosi.

Eppure giusto un anno fa su questo stesso palco il presidente della commissione europea, durante l'inaugurazione dell'anno accademico che è appena trascorso, ha parlato dei problemi della ricerca. Cosa si è fatto in un anno? Quante volte occasioni come questa ci vedranno impegnati ancora sugli stessi temi?

Non possiamo poi permetterci di non porre l'attenzione su di un altro settore colpito duramente, quello del personale tecnico-amministrativo, impossibilitato nello svolgere le sue funzioni dal perenne sotto-organico.

In questa legislatura stiamo assistendo ad un progressivo smantellamento del ruolo fondamentale che l'università svolge all'interno della società italiana.

L'università come sistema pubblico è a rischio dato che, in mancanza dei contributi necessari da parte del Ministero, le università saranno costrette ad aumentare le tasse studentesche, e con queste il rischio della creazione di un'università aperta solo a chi ha disponibilità economica, oppure a ricorrere a finanziamenti di tipo privato.

Appare quanto meno inaccettabile che quando il governo si pone nell'ottica di finanziare l'università pubblica non riesca ad escogitare niente di meglio che aumenti su sigarette e superalcolici.

Sono sotto gli occhi di chiunque le sostanziali difficoltà nel dover operare in una situazione nazionale di questo tipo.

Nonostante questo, ci risulta impossibile non criticare alcune scelte

fatte dalla gestione passata e attuale e ancora prima durante il regno del prof. Blasi, scelte non condivisibili da chi come noi mette il proprio tempo a disposizione per difendere gli studenti.

Possiamo parlare, solo per fare qualche esempio, della facilità con cui sono state aumentate le tasse universitarie (che sono arrivate a superare il tetto del 20 % previsto per legge dal Fondo di Finanziamento Ordinario), oppure dell'incapacità di gestire le relazioni con il personale tecnico-amministrativo che provoca in modo diretto e pesante disagi agli studenti quando si trovano delle segreterie studenti che contano un rapporto di 1 a 1800, cioè un segretario per 1800 studenti.

Ma possiamo considerare come la vera perla la dissennata politica edilizia, che nelle sue forme estreme ha portato alla costruzione dei colossi di Sesto Fiorentino e al neo-nato Novoli, quanto di più inadatto sia stato concepito intorno allo studente.

Lo studente infatti si trova catapultato nelle sedi decentrate senza trovare al suo arrivo un adeguato miglioramento dei servizi, dall'autobus alla mensa.

Anche la città in questo processo di decentramento avrebbe dovuto adoperarsi per sostenere questa istituzione tanto in difficoltà. Quello su cui oggi dobbiamo veramente iniziare a riflettere è l'importanza che l'Università ha nel tessuto cittadino.

Firenze si fregia di essere la culla della cultura: è arrivato il momento di lasciare uscire la cultura dalla culla, di fornirle le gambe perché possa camminare a testa alta nell'Italia e nel mondo.

Per fare ciò dobbiamo VEDERE l'università come una risorsa che valorizza il territorio con la sua stessa presenza.

Dobbiamo VEDERE le migliaia di studenti fuorisede che arricchiscono il nostro territorio con le loro diverse esperienze, i loro diversi percorsi... e non certo secondario con i loro soldi.

Il loro contributo alla vita finanziaria della città è notevole: questi studenti affittano case, usano i mezzi di trasporto, mantengono vive le attività economiche della città.

Ma cosa dà loro questa città?

È il momento di accettare lo studente come un elemento costitutivo dello sviluppo della nostra città.

È il momento di offrirgli la possibilità di una partecipazione più attiva.

È il momento di inserirlo in un contesto che lo tuteli dagli abusi affittuari cui è al momento costretto a sottostare.

La mia speranza è quindi quella di veder realizzata una maggior interazione tra cittadinanza e università, in uno scambio continuo di idee ed energie che ci arricchisca entrambi con consapevolezza.

Oggi sono qui però per ripetere ancora una volta il grido di allarme che viene da tante parti.

L'università non può sopravvivere a questa politica di boicottaggio, perché non so come altro definire l'esiguità delle risorse che le vengono concesse, l'università corre il rischio di essere sempre più dipendente dal finanziamento privato, che metterà continuamente a rischio la sua libertà.

Vi lascio con la speranza, ormai debole, di vedere riemergere una dignità per il sapere nel nostro Paese.

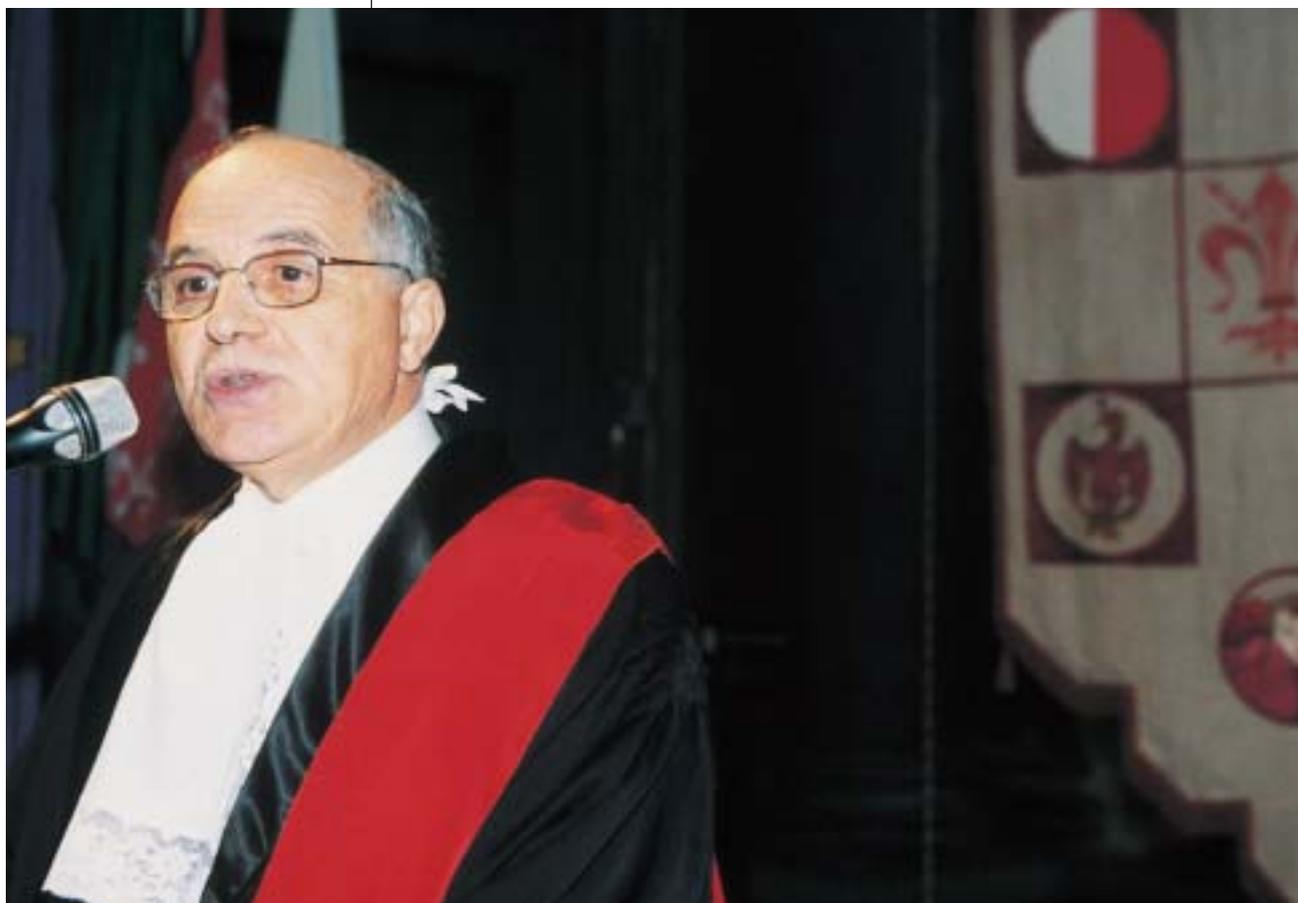
In caso contrario non vedo come potremmo trovarci qui ancora una volta a celebrare una giornata come questa.

Nuove frontiere della Medicina Le terapie rigenerative e la immunoterapia dei tumori

Sergio Romagnani

*Professore Ordinario di Medicina Interna,
Dipartimento di Medicina Interna*

Signor Presidente, Autorità tutte, Magnifico Rettore, esimi Colleghi, cari Studenti, Signore e Signori, mi sia consentito innanzi tutto esprimere il mio più sentito ringraziamento al Magnifico Rettore dell'Università di Firenze, Prof. Augusto Marinelli, per avermi concesso l'onore e l'onere di tenere questa prolusione in occasione della inaugurazione dell'anno accademico 2003-2004. Considero questa scelta non solamente un riconoscimento per me e per il gruppo di ricerca da me diretto, ma anche per l'attività svolta dall'intera Facoltà di Medicina e Chirurgia, che in questa sede sento l'orgoglio di rappresentare in



tutte le sue componenti. Il titolo della mia prolusione comprende due argomenti apparentemente distinti e diversi, ma in realtà, come vedremo successivamente, strettamente legati tra loro: la terapie rigenerative e la immunoterapia dei tumori.

Perché è necessaria una Medicina Rigenerativa

Le motivazioni che stanno alla base dello sviluppo di una nuova branca della Medicina, chiamata Medicina Rigenerativa, sono essenzialmente due: la cosiddetta “crisi da invecchiamento” e la crescente carenza di organi umani utilizzabili a fini di trapianto.

La “crisi da invecchiamento”

Nei paesi sviluppati nell'ultimo secolo, grazie alle migliorate condizioni socio-economiche ed agli straordinari progressi della medicina, la vita media ha raggiunto livelli quasi doppi rispetto a quelli dell'inizio del medesimo. In Italia, seconda per questo solamente alla Svezia, la vita media ha raggiunto i 79 anni (82 per le donne, 75 per gli uomini) ed è in progressivo incremento. A causa di tale evento, la sicurezza dell'età avanzata dipende sempre più dall'efficienza dei sistemi di “welfare” e sempre meno dal numero dei figli, come avveniva invece nelle società caratterizzate da un'economia prevalentemente agricola. Una conseguenza diretta di questo fenomeno è la contrazione della natalità. Esempi clamorosi sono rappresentati da quanto sta avvenendo in due paesi come la Spagna e l'Italia. Nel 1960, in Spagna, il numero medio di figli per ogni famiglia era 2,9 (considerabilmente maggiore di quello necessario per il ricambio generazionale), mentre attualmente è 1,2 (un valore nettamente inferiore alla necessità del ricambio). In Italia la contrazione della natalità è stata talmente drammatica che, se i ritmi attuali rimarranno immutati, è prevedibile un dimezzamento entro cinquanta anni del numero degli italiani rispetto a quello attuale. Poiché la maggioranza della popolazione cessa la propria attività lavorativa intorno ai 60 anni, ma mantiene una elevata probabilità di continuare a vivere per alcuni decenni dopo il pensionamento, una conseguenza di questa situazione è che nel prossimo futuro un numero sempre minore di giovani in grado di svolgere un'attività lavorativa dovrà mantenere la remunerazione pensionistica di un numero sempre crescente di persone anziane. Per tali motivi esiste attualmente una intensa discussione, a tutti ben nota, con riferimento al prolungamento dell'età pensionabile, perché altrimenti l'intero sistema di sicurezza sociale diverrà insostenibile.

A prescindere dalla sua soluzione tecnica, che è di stretta competenza politica, la “crisi da invecchiamento” ha sollevato anche problemi di natura medica. Infatti, in questa condizione, qualsiasi sviluppo della medicina che consenta di migliorare la qualità della vita ed anche l'efficienza lavorativa delle persone anziane (nel caso si decidesse di prolungare ulteriormente la durata di tale età) riveste considerevole importanza. Ciò può essere ottenuto attraverso nuovi interventi di tipo terapeutico, tali da permettere la rigenerazione di organi o tes-

suti danneggiati in maniera apparentemente irreversibile da invecchiamento, malattie o traumi.

La carenza di organi da utilizzare a fini di trapianto

I progressi delle conoscenze biologiche, le straordinarie innovazioni delle tecniche chirurgiche e la introduzione di nuovi farmaci capaci di bloccare il fenomeno del rigetto dei trapianti d'organo ha determinato negli ultimi decenni un notevole aumento del numero dei soggetti per la cui sopravvivenza si rende necessaria ad un certo punto della vita l'effettuazione del trapianto di un organo proveniente da un altro individuo. Esiste tuttavia un limite al numero degli organi ottenibili da donatori umani e tale numero diventa sempre più insufficiente. Basti ricordare a titolo esemplificativo che nel 2000 negli Stati Uniti oltre 75.000 persone erano in lista di attesa per un organo da trapiantare ed ogni 14 minuti un nuovo individuo si aggiungeva a questa lista. Tuttavia, nel 2001, solo 21.000 persone negli Stati Uniti hanno ricevuto un trapianto. Peraltro, mentre il problema del rigetto acuto dei trapianti appare ormai in gran parte superato dalla introduzione delle nuove terapie immunosoppressive, non esiste ancora una soluzione per il rigetto cronico del trapianto, per cui si calcola che, anche in caso di successo, un organo trapiantato abbia un'emivita media di circa 15-18 anni. Al termine di tale periodo, il ricevente necessita pertanto di un secondo trapianto, cosicché il numero degli organi necessari per il trapianto sembra destinato ad aumentare in maniera logaritmica nei prossimi anni, per cui sarà sempre più difficile reperire un sufficiente numero di organi da trapiantare. Inoltre, allo stato attuale il trapianto di alcuni organi (per esempio il cervello) appare impossibile.

Per ovviare alla carenza degli organi da utilizzare a fini di trapianto, una linea di ricerca intensamente perseguita negli ultimi anni è stata quella di verificare la possibilità della utilizzazione di organi provenienti da una specie diversa da quella umana (xenotrapianti). L'animale potenzialmente ottimale sarebbe la scimmia, vista la sua appartenenza alla stessa specie dell'uomo, ma l'uso degli organi di scimmia è virtualmente impossibile per diversi motivi: 1) considerazioni di ordine etico; 2) costi molto elevati; 3) limitazione nel numero degli animali disponibili; 4) possibilità di trasferire attraverso l'organo della scimmia virus conosciuti o tuttora sconosciuti che potrebbero mutare nell'ospite e diffondere nuove epidemie nella specie umana (come è avvenuto a causa di meccanismi sconosciuti con HIV). Una soluzione alternativa è stata tentata con la utilizzazione di organi di maiale. Infatti, non solamente i suini hanno una fisiologia molto simile a quella umana, ma questi animali vengono già ampiamente "consumati" dall'uomo per scopi nutrizionali. In questo settore sono stati effettuati molti studi e registrati notevoli progressi che hanno permesso per esempio di superare il problema del "rigetto iperacuto" legato alla reazione immune nei confronti del prodotto del gene suino GGTA1. A tal fine sono infatti stati "clonati" suini privi di questo gene. Tuttavia esistono serie perplessità sull'uso degli organi di maiale a causa del rischio potenziale di introdurre nella specie umana virus ed in particolare retrovirus intrinseci al genoma suino, designati PERV ("porcine endogenous retroviruses"), di cui nel maiale sembrano esistere almeno 50 specie diverse.

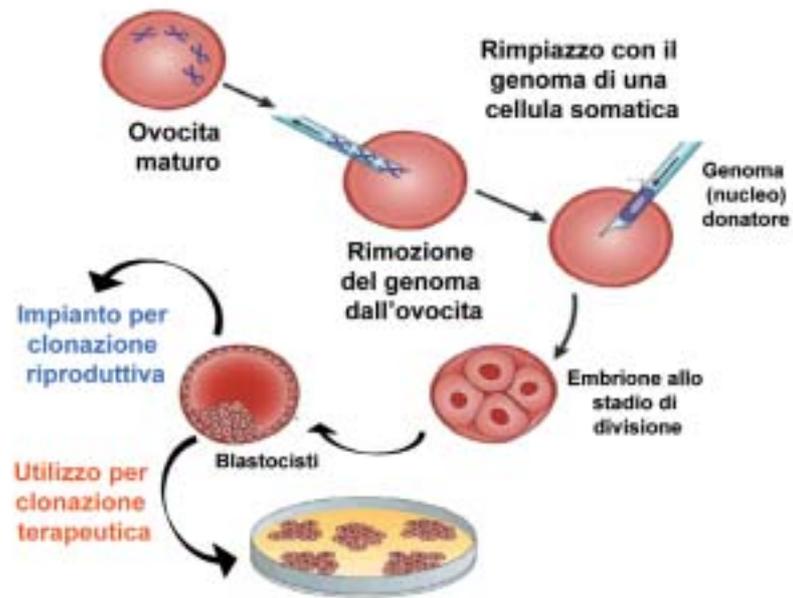
La soluzione delle cellule staminali

Una nuova frontiera per la soluzione dei problemi di ordine medico derivanti dalla “crisi da invecchiamento” e dalla carenza degli organi umani utilizzabili ai fini di trapianto è emersa in seguito a recenti scoperte nel settore delle cellule staminali. Per cellula staminale si intende una unità clonogenica in grado di riprodursi e di generare tipi cellulari diversi. Le cellule staminali sono infatti le cellule primigenie dalle quali originano tutti i diversi tipi cellulari che si differenziano in maniera strutturalmente e funzionalmente differente nei diversi organi (cellule del sangue, cellule muscolari, cellule ossee, cellule endoteliali, cellule nervose, ecc.), in conseguenza di stimoli appropriati ai quali tali cellule vengono sottoposte nel rispettivo microambiente. Le cellule staminali sono già utilizzate da diversi anni per la terapia di gravi malattie tumorali in campo ematologico, come leucemie e linfomi mediante la tecnica del cosiddetto “trapianto midollare”, consistente nel prelievo di midollo osseo e nella reinfusione delle cellule midollari nello stesso individuo (trapianto autologo) o in un individuo diverso (trapianto allogenico), dopo aver provveduto alla eradicazione della massa neoplastica con pesanti terapie anti-tumorali. Le cellule reinfuse colonizzano l'ospite (ovviamente con maggiori probabilità di successo nel caso di trapianto autologo, che non presenta il problema del rigetto) e permettono in tal modo la ricostituzione dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine, distrutti dalla terapia utilizzata per eradicare il tumore. Per tale motivo, queste popolazioni di cellule staminali, a causa della loro capacità di favorire la ricostituzione nell'organismo delle cellule del sangue, sono state designate cellule staminali emopoietiche. Esse sono presenti, sia pure in numero minore, anche nel sangue di cordone ombelicale ed in quello di individuo adulto, nel quale possono essere arricchite previa inoculazione di una citochina, designata G-CSF (“granulocyte colony-stimulatory factor”), capace di aumentare la maturazione delle cellule midollari e quindi la loro immissione in circolo.

Le cellule staminali embrionali

A causa della loro totipotenza, in quanto punto di partenza per lo sviluppo dell'intero individuo, le cellule staminali embrionali sono state considerate cellule ideali per l'effettuazione di terapie rigenerative anche di tessuti diversi dalle cellule emopoietiche. Come è noto, la blastocisti, che si forma dopo la fecondazione dell'uovo da parte dello spermatozoo (zigote), è un piccolo ammasso di cellule altamente indifferenziate, ma dotate della potenzialità di svilupparsi in tutti i possibili tipi cellulari con caratteristiche peculiari a livello di ciascuno dei diversi organi ed apparati. Inoltre, poiché una singola cellula embrionale può essere facilmente indotta a dare luogo ad una linea cellulare immortalizzata, le cellule staminali di origine embrionale sono potenzialmente disponibili in numero illimitato. Le cellule staminali embrionali possono essere ottenute da embrioni umani congelati e destinati comunque alla distruzione, in quanto soprannumerari rispetto alle necessità di una fecondazione artificiale (solo 3 ovuli fecondati vengono usualmente impiegati in ciascuna fecondazione). Un'altra possibilità è quella di inserire il nucleo di una cellula somatica, cioè il patrimonio genetico di un determinato individuo, in un ovocita privato del proprio, e di indurre lo sviluppo della blastocisti. Le cellule della blastocisti possono poi essere utilizzate per ottenere le cellule

Figura 1: Schema di trasferimento del genoma (nucleo) di una cellula somatica in un ovulo dal quale è stato precedentemente rimosso il materiale genetico originale. La cellula uovo così modificata viene indotta a proliferare fino allo stadio di blastocisti. Se la blastocisti viene impiantata nell'utero essa può dare origine ad un individuo completo che ha le stesse caratteristiche genetiche del donatore del genoma inserito nell'ovulo (clonazione riproduttiva). Le cellule embrionali della massa interna della blastocisti possono però essere anche utilizzate per la differenziazione in cellule staminali rivolte a sostituire un determinato tipo cellulare in un tessuto o organo del donatore del genoma (clonazione a scopo terapeutico).



staminali (Figura 1). Questa stessa tecnica può essere anche utilizzata per la cosiddetta clonazione riproduttiva, in quanto se la blastocisti viene impiantata nell'utero può consentire teoricamente la creazione di un individuo completo, identico a quello che ha fornito il materiale genetico presente nel nucleo della cellula somatica che è stato introdotto nell'ovulo. Questa possibilità ha indotto diversi paesi ad introdurre leggi restrittive o addirittura proibitive sull'impiego, anche per meri fini di ricerca, di cellule staminali embrionali. È tuttavia importante ribadire la distinzione, che non sempre appare chiara ai mezzi di informazione ed all'opinione pubblica anche meno sprovveduta culturalmente, tra clonazione a scopo riproduttivo e clonazione a scopo terapeutico.

La clonazione a scopo riproduttivo, cioè la creazione di un gemello identico attraverso un processo di clonazione da una cellula embrionale nella quale viene inserito il nucleo di una cellula somatica (analogamente a quanto è stato fatto per diverse specie animali e avente come prototipo ampiamente noto la "pecora Dolly"), è considerata da tutto il mondo scientifico serio un tipo di applicazione sia eticamente che filosoficamente inaccettabile.

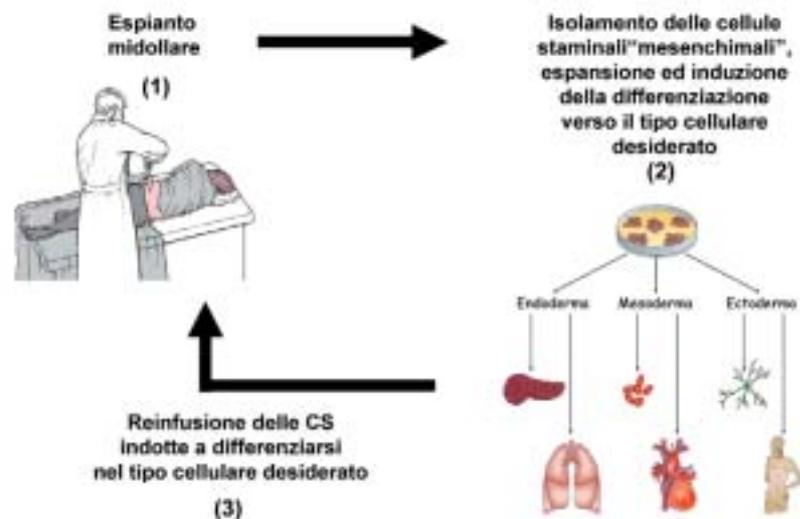
Per contro, appare più controversa l'eticità della ricerca con cellule staminali embrionali a fini di clonazione terapeutica, cioè volta a dare vita a progenitori di cellule capaci di trasformarsi nell'appropriato microambiente in cellule funzionalmente mature, capaci di riparare un danno altrimenti irreversibile. Infatti questo tipo di ricerca è libero e finanziabile dalle strutture pubbliche in paesi come la Gran Bretagna, la Svezia, la Finlandia, la Grecia, la Cina, il Giappone. Negli Stati Uniti la ricerca è libera, ma finanziabile con fondi pubblici solamente se effettuata con linee cellulari ottenute da embrioni congelati prima del 27 giugno 2002 (data di approvazione della legge). Per contro, la ricerca con cellule staminali embrionali è del tutto vietata in Austria, Germania, Italia, Irlanda e Norvegia. Questa diversa legislazione anche tra paesi appartenenti alla Comunità Europea sta creando attualmente problemi legati alla distribuzione dei fondi di ricerca, in quanto solo alcuni paesi

della Comunità potranno utilizzare finanziamenti, peraltro provenienti da un pool ottenuto con i fondi di tutti i paesi della Comunità, per lo svolgimento di questo tipo di ricerche. Va ricordato che esistono attualmente anche limitazioni di carattere biologico all'impiego di cellule staminali embrionali per fini terapeutici, almeno con riferimento all'uso di linee cellulari embrionali. In primo luogo, ciascun embrione è diverso dall'altro, ponendo così il problema di una difficile riproducibilità delle condizioni sperimentali. In secondo luogo, è verosimile che siccome queste cellule provengono da linee istoincompatibili con il potenziale ricevente, potrebbe rendersi indispensabile una immunosoppressione per evitare il fenomeno del rigetto. In alternativa, è stato calcolato che al fine di avere a disposizione per ciascun individuo le cellule di una linea istocompatibile, sarebbe necessario un numero di linee cellulari con antigeni di istocompatibilità diversi l'una dall'altra all'incirca dell'ordine del milione. Infine, esistono anche alcune perplessità relative al possibile rischio di insorgenza di tumori carcino-embriionali a partire da tali cellule, come è stato osservato in alcuni modelli sperimentali murini. Ciò nonostante, la ricerca sulle cellule embrionali staminali, sia pure rigidamente controllata, sarebbe sicuramente molto utile ai fini dell'approfondimento delle conoscenze sulle condizioni ottimali di crescita e di differenziazione delle cellule staminali.

Le cellule staminali di soggetto adulto.

Un importante potenziale progresso ai fini della medicina rigenerativa è stata la scoperta che nei soggetti adulti esistono cellule staminali capaci di differenziarsi, al pari delle cellule staminali embrionali, non solamente in cellule del sangue (vedi sopra). Queste cellule, infatti, pur non avendo lo stesso grado di totipotenza delle cellule dello zigote o di pluripotenza delle cellule della blastocisti, sono tuttavia sufficientemente multipotenti per svilupparsi in tutti i diversi tipi cellulari presenti nel tessuto dal quale sono state prelevate. Cellule staminali multipotenti esistono non solamente a livello del midollo osseo e del sangue periferico del soggetto adulto, ma anche, sia pure con caratteristiche diverse, a livello di alcuni organi ed apparati. L'uso di cellule staminali prelevate da adulto presenterebbe peraltro due notevoli vantaggi rispetto all'uso di cellule staminali derivate da linee di cellule embrionali: 1) non pone problemi di natura etica; 2) le cellule possono essere prelevate dallo stesso soggetto nel quale dovranno essere reimpiantate, evitando in tal modo ogni forma di istoincompatibilità e quindi un possibile rigetto. Un problema ancora da risolvere a livello di ricerca è tuttavia quello di individuare tra tutte le popolazioni cellulari presenti nel midollo osseo ed anche, sia pure in misura minore, nel sangue periferico e nei tessuti quelle più idonee ai fini della loro espansione e della induzione della loro differenziazione nel tipo cellulare desiderato. Allo stato attuale delle conoscenze, appare particolarmente promettente una popolazione di cellule midollari, distinte da quelle emopoietiche, designate cellule staminali "mesenchimali". Nella figura 2 viene rappresentato un possibile schema terapeutico basato sull'impiego di cellule staminali mesenchimali, prelevate dal midollo del paziente bisognoso del trattamento e poi reinfuse nel medesimo dopo averle sottoposte alle appropriate manipolazioni in vitro.

Figura 2: Schema di possibile terapia rigenerativa con cellule staminali prelevate da soggetto adulto. Si procede inizialmente ad un espianto midollare, essendo il midollo ricco di cellule staminali sia emopoietiche che mesenchimali. Le cellule staminali mesenchimali, che sono capaci di differenziarsi virtualmente in qualsiasi tipo cellulare del tessuto endodermico (ad esempio cellule epatiche e polmonari), mesodermico (cellule del sangue, endoteliali dei vasi e miocardiche del muscolo cardiaco) o ectodermico (cellule della cute e del sistema nervoso centrale) vengono opportunamente manipolate in vitro ai fini della loro espansione numerica e della induzione verso il tipo cellulare desiderato, utilizzando particolari fattori di crescita e differenziativi, e quindi reinoculate nello stesso paziente dove dovrebbero andare a ricostituire il tessuto o l'organo irreversibilmente danneggiato.



Potenziali applicazioni della terapia con cellule staminali

Abbiamo ricordato come l'uso di cellule staminali prelevate dal midollo di soggetto adulto ha trovato già diverse applicazioni di ordine terapeutico con riferimento al trattamento di leucemie e linfomi, malattie ereditarie del sangue, anomalie genetiche del metabolismo e, più recentemente, per la ricostituzione e la riprogrammazione del sistema immunitario in alcune gravi forme di immunodeficienza e di malattie autoimmuni. Potenzialmente, però, tutte le malattie che determinano un'alterazione della funzione cellulare o una distruzione di tessuti possono giovare di una terapia rigenerativa con cellule staminali, in grado di consentire la sostituzione di tessuti distrutti o ammalati. Cellule pluripotenti capaci di differenziarsi in cellule specializzate possono rappresentare pertanto una sorgente indefinita di tessuti per il trattamento di numerose condizioni morbose: a) del sistema nervoso centrale e periferico, quali il morbo di Parkinson, la malattia di Alzheimer, i danni del midollo spinale; b) del cuore, quali l'infarto miocardico; c) del fegato, quali le epatiti croniche altamente necrotizzanti ad evoluzione cirrogena; d) del pancreas, quali la distruzione delle isole produttrici di insulina nei pazienti con diabete mellito di tipo 1; e) delle articolazioni e delle ossa gravemente danneggiate da traumi o interventi chirurgici altamente demolitivi per la eradicazione di neoplasie; f) delle malattie metaboliche caratterizzate da accumulo di metalli o di lipidi.

L'immunoterapia dei tumori

L'allungamento della durata della vita provoca anche inevitabilmente un aumento del numero delle persone colpite da tumori, che come è noto rappresentano nella loro grande maggioranza patologie tipiche dell'età avanzata. È stato calcolato che se la durata della vita media arrivasse a 120 anni, ogni individuo sarebbe colpito da tumore almeno una volta nella vita. Nonostante i grandi progressi registrati negli ultimi anni nel cam-

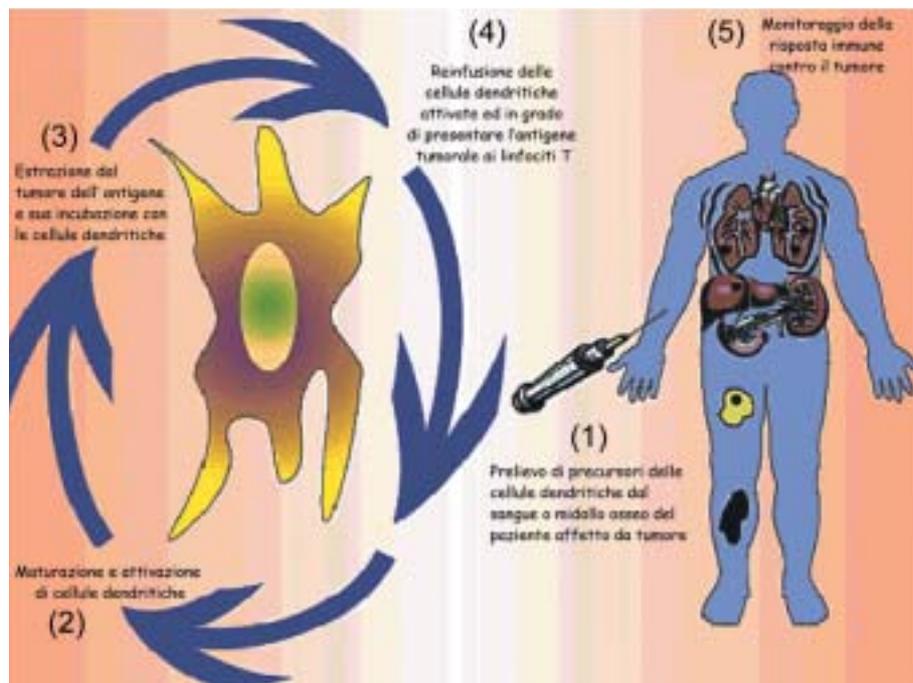
po del trattamento dei tumori, che ha permesso di ridurre notevolmente il tasso di mortalità per queste malattie, una volta considerate incurabili, parte dei tumori non rispondono alle terapie attualmente disponibili ed il loro numero andrà aumentando con l'aumento del numero delle persone affette da neoplasie. Questa previsione rende sempre più stringente la necessità della messa a punto di nuove forme di trattamento.

Una di queste nuove modalità attualmente sotto studio è la immunoterapia specifica dei tumori. Il sistema immunitario ha infatti la potenzialità di combattere i tumori, in quanto rappresenta un sistema devoluto alla rimozione dall'organismo da tutte le sostanze estranee che ne perturbano l'omeostasi. Esistono cellule sentinella, localizzate in tutti i distretti dell'organismo e chiamate cellule dendritiche, le quali hanno il compito di catturare le sostanze estranee, trasportarle fino alle linfoghiandole regionali e presentarle ai linfociti T, che rappresentano le cellule del sistema immunitario, dotate sia della capacità di una fine discriminazione tra sostanza e sostanza, sia anche della potenzialità di differenziarsi in cellule effettrici o di attivare altre cellule effettrici, quali ad esempio i macrofagi, capaci di neutralizzare o eliminare tali sostanze. Tuttavia nella grande maggioranza dei casi il sistema immunitario non riesce a sconfiggere i tumori, sia perché questi non vengono riconosciuti come estranei, a causa della prevalente presenza nelle cellule tumorali di componenti propri anche delle cellule normali, sia perché anche nel caso di un riconoscimento di tali componenti come estranei, la risposta effettrice sostenuta dai linfociti T risulta debole e quindi poco efficace. Negli ultimi tempi sono state immaginate nuove soluzioni per potenziare la risposta immune contro i tumori, basate sulla modificazione del numero e del comportamento funzionale delle cellule dendritiche devolute alla presentazione dell'antigene ai linfociti T. Ricordo che le cellule dendritiche sono state definite "adiuvanti naturali", in quanto gli adiuvanti sono sostanze che vengono utilizzate nelle vaccinazioni in associazione con i componenti di agenti infettivi, perché capaci di incrementare la risposta immune verso questi ultimi.

La immunoterapia specifica dei tumori con cellule dendritiche si propone di utilizzare cellule staminali, o monociti circolanti derivati da esse, prelevate dal paziente affetto da tumore. Tali cellule vengono poi coltivate in vitro in presenza di particolari citochine che favoriscono la loro differenziazione in cellule dendritiche e l'espansione numerica di quest'ultime. Successivamente, componenti specifici del tumore già disponibili, oppure estratti dal tumore una volta che questo sia stato rimosso chirurgicamente, vengono incubati con le cellule dendritiche al fine di renderle più attive nella loro presentazione ai linfociti T. Uno dei problemi tuttora irrisolti è la modalità ottimale di sensibilizzazione delle cellule dendritiche con gli antigeni del tumore. Quando questi antigeni sono noti, come per esempio l'antigene prostatico solubile (PSA) del carcinoma prostatico, è possibile utilizzare l'intera proteina o i suoi peptici ottenuti per sintesi, la transfezione delle cellule dendritiche con cDNA o RNA specifici, oppure l'inserzione di virus ricombinanti contenenti il gene in questione. Quando gli antigeni tumore-specifici sono sconosciuti possono essere usati lisati delle cellule tumorali, corpi apoptotici, RNA tumorale intero, oppure si può procedere all'allestimento di ibridi tra cellula dendritica e cellula tumorale. Una modalità più complessa e sofisticata è rappresentata dalla identificazione dei geni attivati nella neoplasia mediante la tecnica del SA-

GE ("serial analysis of gene expression"). Le cellule dendritiche così sensibilizzate vengono poi reinoculate nello stesso paziente, che si troverà ad avere un numero molto elevato rispetto alla situazione di partenza di cellule in grado di presentare con grande efficienza i componenti del tumore ai linfociti T e quindi di potenziarne la risposta nei confronti del tumore (Figura 3). Esistono già in letteratura numerosi studi di carattere aneddottico relativi a risultati ottenuti con questi differenti tipi di trattamento in diversi tipi di tumore (melanoma, carcinoma renale, linfomi, ecc.). Lo studio in fase più avanzata (fase 3) approvato dalla "Food and Drug Administration" degli Stati Uniti riguarda il trattamento del carcinoma della prostata ed i risultati finora disponibili sembrano molto lusinghieri.

Figura 3: Schema di possibile immunoterapia specifica del tumore con cellule dendritiche autologhe. I precursori delle cellule dendritiche (cellule staminali, monociti circolanti) vengono prelevate dal midollo osseo o dal sangue del soggetto affetto da tumore. Questi precursori vengono manipolati opportunamente in coltura al fine di indurre la maturazione e l'espansione numerica delle cellule dendritiche. L'antigene tumore-specifico eventualmente già disponibile, oppure estratto dal tumore, viene incubato con le cellule dendritiche, che lo elaborano ed associano i suoi peptidi agli antigeni del sistema maggiore di istocompatibilità sulla loro superficie. Le cellule dendritiche così trattate vengono quindi reinfuse nel soggetto neoplastico, dove migrano verso i linfonodi dell'area neoplastica e presentano gli antigeni tumorali ai linfociti T, i quali iniziano la risposta aggressiva nei confronti del tumore. Tale risposta viene monitorata sia mediante appropriate indagini di laboratorio, sia attraverso la valutazione dell'effetto clinico.



Necessità di un'ulteriore attività di ricerca

Sulla base di quanto finora riportato, appare chiaro che l'utilizzazione di cellule staminali può rappresentare realmente una nuova frontiera della medicina sia ai fini della Medicina Rigenerativa, sia più indirettamente anche della Immunoterapia dei Tumori. Tuttavia, esistono ancora numerosi problemi da risolvere. L'uso di cellule staminali embrionali solleva in numerosi paesi, incluso il nostro, notevoli problematiche di carattere etico. Inoltre devono essere ancora superati alcuni importanti problemi di carattere biologico, quali quello della istoincompatibilità con il ricevente nel caso di cellule ottenute da linee pre-esistenti ed il possibile rischio della insorgenza di tumori carcino-embriionali. D'altro canto, per quanto riguarda le cellule staminali prelevate da soggetto adulto, dato che esse non posseggono la stessa totipotenza delle cellule staminali embrionali, non è ancora chiaro quale sia, tra le diverse popolazioni esistenti, quella più idonea da utilizzare per le appropriate mani-

polazioni in vitro prima della successiva reinfusione in vivo. Inoltre queste cellule sono molto rare e crescono e proliferano in coltura con grande difficoltà. Pertanto prima di poter passare al loro impiego terapeutico nelle diverse situazioni patologiche sopra ricordate, occorre effettuare ancora un intenso lavoro di ricerca, come sottolineato dal Prof. R. Wright, grande esperto del problema, al termine di una relazione tenuta in occasione dell'ultimo Congresso della Federazione delle Società Immunologiche Europee a Rodi nel giugno di quest'anno: "Keep calm, still many problems need to be solved!".

Finanziamento della Regione Toscana per un progetto di ricerca sulle Terapie cellulari

Nel dicembre 2002, per iniziativa dell'Assessore alla Salute della Regione Toscana, è stato approvato il finanziamento di un progetto di ricerca triennale da svolgersi presso l'Azienda Mista di Careggi, e del quale mi è stata affidata la responsabilità, dal titolo "Sviluppo e ottimizzazione delle tecnologie per la messa a punto di terapie con cellule staminali prelevate da soggetto adulto". Credo che una scelta di questo tipo rappresenti il primo esempio a livello nazionale di un cospicuo investimento nel settore della ricerca biomedica da parte di un Assessorato Regionale della Salute. In un paese come l'Italia, nel quale viene spesso sottolineato lo scarso impegno del settore pubblico negli investimenti per fini di ricerca, una tale scelta non può non meritare la gratitudine ed il plauso dell'Università di Firenze, ma anche quelli di tutta la comunità scientifica. La realizzazione di questa decisione è stata anche resa possibile per l'adesione entusiastica e la collaborazione del Rettore Magnifico dell'Università di Firenze, Professor Augusto Marinelli, nonché del Preside della Facoltà di Medicina e Chirurgia della stessa Università, Professor Gianfranco Gensini.

Il progetto è diviso in due principali filoni. Il primo riguarda la valutazione delle possibili sorgenti di cellule staminali da tessuto di soggetto adulto e la ottimizzazione delle metodiche di isolamento, caratterizzazione fenotipica e funzionale e di quelle di coltura, espansione e differenziazione in vitro delle medesime. Il secondo è rivolto alla ottimizzazione della preparazione di cellule dendritiche, la loro espansione in coltura, la scelta degli antigeni tumorali ottimali ai fini di una possibile immunoterapia specifica dei tumori. I tumori sui quali si svolgerà la ricerca sono il carcinoma della prostata, il carcinoma renale, il carcinoma gastrico ed il melanoma.

Nel giugno del 2003, alla presenza dell'Assessore alla Salute della Regione Toscana Enrico Rossi, del Magnifico Rettore dell'Università di Firenze, Professor Augusto Marinelli, del Preside della Facoltà di Medicina e Chirurgia Professor Gianfranco Gensini e del Direttore Generale dell'Azienda Mista di Careggi Dottor Andrea Des Dorides, è stato inaugurato il nuovo laboratorio destinato allo svolgimento di questo progetto, ubicato nell'area di Careggi, presso il Complesso Polivalente di Viale Pieraccini (Figura 4). Il laboratorio è intitolato al mio Maestro, il Professor Mario Ricci, con il quale io ho avuto la fortuna di stabilire un sodalizio culturale ed umano durato oltre trenta anni e che continua anche dopo il suo ritiro dall'attività. Questa dedica non deriva esclusivamente da un sentimento di gratitudine e di affetto, che nel mondo accademico ogni allievo deve sempre dimostrare nei confronti del proprio Maestro, ma da un rea-



A



B



C

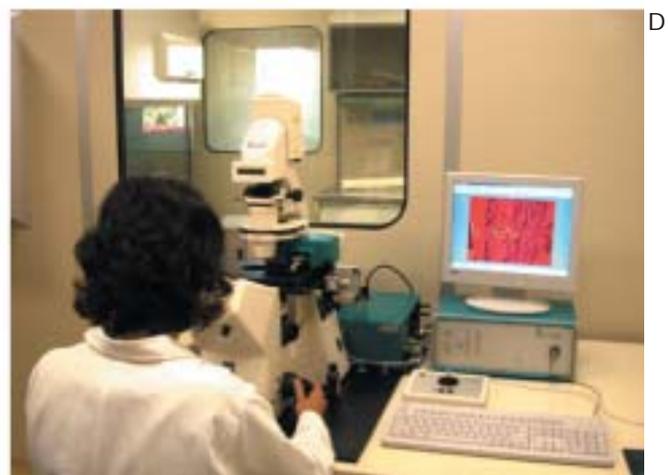


D

Figura 4: Il nuovo laboratorio di Immunoallergologia e Terapie Cellulari. (A) Complesso Polivalente di Viale Pieraccini dove è ubicato il laboratorio. (B) Inaugurazione del Laboratorio in data 23 giugno 2003. Sono riconoscibili da sinistra a destra: il Professor Sergio Romagnani, Responsabile del Laboratorio, il Professor Gianfranco Gensini, Preside della Facoltà di Medicina e Chirurgia, il Professor Augusto Marinelli, Magnifico Rettore dell'Università di Firenze, il Dottor Enrico Rossi, Assessore alla Salute della regione Toscana, il Dottor Andrea Des Dorides, Direttore Generale dell'Azienda Mista di Careggi. (C) Accanto alla targa situata all'ingresso del Laboratorio è visibile la dedica al Professor Mario Ricci, iniziatore e maestro della Scuola Immunoallergologica fiorentina. (D) L'Assessore alla Salute, il Magnifico Rettore ed il Responsabile del Laboratorio durante la visita del nuovo laboratorio in occasione della sua inaugurazione.

le riconoscimento del valore del Professor Mario Ricci. Già agli inizi degli anni sessanta, egli fu tra i pochi ad intuire l'importanza di una nuova disciplina, l'Immunologia, che allora era quasi sconosciuta nel nostro paese. Come è noto, in questi ultimi quaranta anni gli studi in campo immunologico hanno permesso straordinari progressi della conoscenza praticamente in tutti i settori della Medicina. Il Professor Mario Ricci va considerato pertanto l'iniziatore ed il fondatore di una Scuola Immunoallergologica che, per riconoscimento unanime, è divenuta una delle più prestigiose non solamente in Italia, ma anche in Europa e nel mondo.

Il laboratorio dove si svolgerà il progetto di ricerca sopra ricordato è uno dei più moderni ed attrezzati in questo campo. Esso è dotato della cosiddetta struttura PCL3, nella quale viene mantenuta una pressione positiva all'interno sia della zona filtro che del laboratorio, con la creazione di un flusso d'aria solo in uscita che consente di lavorare in condizioni di assoluta sterilità. Queste caratteristiche rendono possibile la manipolazione di cellule prima della loro eventuale reinfusione nel paziente in condizioni di completa sicurezza per il medesimo. All'interno del laboratorio sono ubicate apparecchiature moderne e sofisticate (Figura 5). Tra queste un citofluorimetro analitico dotato di quattro laser e diciassette canali, un separatore cellulare multiparametrico, un microdissettore laser, un'apparecchiatura di ultima generazione per la effettuazione della PCR ("polymerase chain reaction") quantitativa, nonché un microscopio confocale.



Risultati preliminari dell'attività di ricerca

Nonostante la brevità del tempo intercorso dal momento in cui il nuovo laboratorio è divenuto operativo (circa tre mesi), è stato già possibile ottenere alcuni risultati particolarmente significativi. A tale scopo, vorrei semplicemente mostrare alcuni esempi rappresentativi della potenzialità del laboratorio e delle sue attrezzature. Siamo riusciti ad identificare mediante la tecnica cosiddetta della "side population" una sottopopolazione di cellule staminali presenti nel midollo osseo, ma anche nel sangue di cordone ombelicale e nel timo post-natale, nonché (sia pure in concentrazione nettamente minore) nel sangue periferico di soggetto adulto. Questa popolazione è stata anche separata mediante l'uso del separatore cellulare multiparametrico dalle altre cellule midollari ed è attualmente sotto studio attraverso analisi funzionali. È stato inoltre messo a punto il sistema di isolamento mediante laser-dissezione di una singola cellula da culture di cellule staminali effettuate su piastra ed è stato possibile dimostrare che è possibile misurare, mediante la tecnica della PCR quantitativa, l'espressione di tre distinti RNA messaggeri a livello di una singola cellula.

Recentemente è stato dimostrato che le cellule embrionali di topo durante la fase di passaggio da blastocisti precoce a blastocisti tardivo esprimono un fattore di trascrizione, in precedenza sconosciuto, al quale gli scopritori hanno dato il nome di NANOG. Per questa definizione essi si sono ispirati ad un mito sulla terra celtica designata TIR

Figura 5: Alcune strutture ed apparecchiature del Laboratorio di Immunoallergologia e Terapie cellulari. (A) Laboratorio PCL3, nel quale viene mantenuta una pressione positiva all'interno sia della zona filtro che del laboratorio, con la creazione di un flusso d'aria solo in uscita che consente di lavorare in condizioni di assoluta sterilità. (B) Due operatori impegnati all'interno del laboratorio PCL3. (C) Il separatore cellulare multiparametrico che consente la purificazione di una determinata popolazione cellulare sulla base di numerosi parametri. (D) Il microdissettore laser, che consente l'isolamento anche di una singola cellula da un frammento di tessuto o da una piastra di coltura.

NAN OG, la terra del “sempre giovane”, volendo sottolineare in tal modo il livello di immaturità dell’espressione di questo gene. Nell’ultimo mese noi abbiamo messo a punto i reattivi per la identificazione dello RNA messaggero di NANOG sulle cellule staminali umane prelevate dal midollo di soggetti adulti ed abbiamo già ottenuto la dimostrazione della sua espressione anche su questo tipo di cellule. È verosimile pertanto che NANOG possa rappresentare un utile marcatore per valutare il grado di immaturità delle cellule staminali, ancorché prelevate da soggetto adulto.

Riusciremo nell’impresa che ci siamo proposti? Certamente molti problemi saranno risolti più rapidamente in laboratori di altri paesi del mondo nei quali questo tipo di ricerca è ormai in fase avanzata, perché già iniziata da tempo e gode di ingenti investimenti. A mio avviso, è comunque molto importante per l’Università di Firenze, per l’Azienda Mista di Careggi e per il Servizio Sanitario di tutta la regione Toscana la possibilità di disporre di un centro di ricerca dotato delle attrezzature appropriate, e che molto presto disporrà anche del “know how” adeguato, non solamente per effettuare nuove scoperte nel settore delle cellule staminali, ma anche perché esso sarà in grado di applicare nel minor tempo possibile le scoperte eventualmente effettuate in altri laboratori.

In questa impresa, avrò al mio fianco un folto gruppo di eccellenti ricercatori, tra i quali voglio ricordare in particolare il Vice-Responsabile del Progetto, il Professor Enrico Maggi, nonché uno staff tecnico-amministrativo di prim’ordine, cioè quello del Polo Biomedico dell’Università di Firenze. Queste persone sono state determinanti con il loro impegno e la loro competenza sia per consentire un rapido allestimento del laboratorio, sia per mettere in moto le diverse attività del progetto. Non solamente voglio ringraziarli tutti; voglio anche scusarmi con loro se nel corso di questa mia prolusione spesso ho detto io quando avrei dovuto dire noi, e talvolta ho detto noi quando avrei dovuto dire loro.

Vi ringrazio per la vostra attenzione.

Bibliografia essenziale

Lagasse E et al.: Toward regenerative medicine. *Immunity* 14:425-436, 2001

Weissman IL: Stem cells-Scientific, Medical and Political Issues. *New Engl J Med* 346:1576-1579, 2002

Gepstein L: Derivation and potential applications of human embryonic stem cells. *Circul Res* 91:866-876, 2002

Pittinger MF et al.: Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 284:143-147, 1999

Asakura A, Rudnick MA: Side population cells from diverse adult tissues are capable of in vitro hemopoietic differentiation. *Exper Haematol* 30:1339-1345, 2002

Cavaliere F, Scholer HR: Nanog: a new recruit to the embryonic stem cell orchestra. *Cell* 113:551-557, 2003

Kirk CJ, Mulè JJ: Gene-modified dendritic cells for use in tumor vaccines. *Human Gene Therapy* 11:797-806, 2000

Armstrong AC, Eaton D, Ewing JC: Cellular immunotherapy for cancer. *Clin Review* 323:1289-1293, 2001

Reid CDL: Dendritic cells and immunotherapy for malignant disease. *Brit Med J* 112:874-887, 2001

Rhind SM et al.: Human cloning: can it be made safe ? *Nature Rev Gen* 4:855-864, 2003



Notiziario 2003

Anno XXVI, n.4/2003
Registrazione Tribunale di Firenze
n. 2826 del 13.10.1980

Direttore Responsabile
Antonella Maraviglia

Redazione
Duccio Di Bari, Silvia D'Addario

Sede della redazione
Piazza San Marco, 4 – 50121 Firenze
Tel. 055/2757693; fax 055/2756219
e-mail: ufficio.stampa@adm.unifi.it

Foto
www.torrinifotogiornalismo.it

Ha collaborato
Liliana Cioni

Grafica
Giovanni Mattioli

Finito di stampare nel mese di dicembre 2003
Da Tipografia Giorgi & Gambi - Firenze