FRANCESCO GHIRETTI (*)

Jacques Loeb - Pioniere delle Biotecnologie (**)

Il sogno dell'uomo di controllare la natura ha una lunga storia. Le conquiste tecnologiche che ne sono derivate e le tensioni ideologiche che le hanno accompagnate risalgono a tempi molto anteriori alla scoperta della doppia elica del DNA. Il controllo dello sviluppo degli organismi compare agli albori della civilizzazione. A che cosa miravano infatti la coltivazione e l'allevamento delle piante e l'addomesticamento degli animali se non a trasformare la natura per ricavare da essa un maggiore e migliore soddisfacimento delle nostre necessità? E la rivoluzione scientifica di Francis Bacon quale scopo ebbe se non quello di dominare la natura?

Come è ben noto, la novità della filosofia di Bacone consiste nel predominio del metodo induttivo e nella valorizzazione delle finalità pratiche della scienza. Il fine a cui è diretta la scienza, dice Bacone, è il *Regnum hominis*, il padroneggiamento delle forze naturali da parte dell'uomo mediante la volontà e l'intelligenza. Perciò la scienza non può essere sterile e astratta ma deve essere fattiva e portare a risultati concreti. Viene scosso così il primato della contemplazione che costituiva una delle caratteristiche salienti della filosofia classica e si apre la strada all'empirismo e alle realizzazizoni pratiche. Quanto all'etica, diceva Bacone: « gli uomini devono ricordare che in questo teatro della vita umana solo a Dio e agli angeli è consentito di essere spettatori. La dignità dell'uomo consiste invece nell'operare e, alla fine, dominare la natura ».

Jacques Loeb fu un biologo convinto che la Biologia deve controllare la natura. Per lui lo scopo fondamentale della Biologia non è l'analisi dell'esistente ma, tramite questa analisi, la produzione del nuovo. Perciò l'immagine che più si addice al biologo non è quella del naturalista o del filosofo e nemmeno del fisico o del chimico, ma quello dell'ingegnere. Nel 1890 Loeb scriveva ad Ernst Mach, il fisico positivista col quale intrattenne una fitta corrispondenza per

(*) Università di Padova.

(**) Da un seminario tenuto ai dottorandi di Biologia e Patologia molecolare e cellulare dell'Università di Verona il 6 giugno 1989.

molti anni, che « l'uomo deve assumere il ruolo di creatore e deve modificare la natura secondo la sua volontà ». Loeb fu dominato per tutta la vita dall'idea che la Biologia deve controllare i fenomeni della vita e questa idea lo portò alla scoperta della partenogenesi artificiale che è ricordata (e forse lo è in effetti) come l'evento più esemplare del suo credo scientifico. Fu quella scoperta a porre Jacques Loeb al centro delle controversie che si accesero nel mondo scientifico e non scientifico sul valore, sul significato, sull'etica delle manipolazioni nella scienza della vita.

Vedremo che quella della partenogenesi artificiale non fu la sola e nemmeno la più importante delle scoperte di Jacques Loeb. La sua concezione meccanicistica della vita e la sua radicata convinzione di riuscire a dominare la natura per mezzo della Biologia lo portarono a indagare la composizione e le proprietà chimico-fisiche della materia vivente la cui conoscenza è il presupposto indispensabile per esercitare qualsiasi forma di controllo e di dominio sugli organismi.

Chi era Jacques Loeb? Ho tratto le notizie che qui riporto dalla biografia che il suo amico e collega Winthrop J.V. Osterhout pubblicò nel 1928 nella rivista fondata da entrambi, il « Journal of General Physiology ».

Parecchie generazioni prima che Loeb nascesse, il 7 aprile 1859, i suoi antenati avevano abbandonato il Portogallo per sfuggire alle persecuzioni dell'Inquisizione contro i semiti e si erano stabiliti a Mayen sul Reno. Loeb fu chiamato Isacco ma egli cambiò questo nome in Jacque all'età di venti anni. Il padre, commerciante, simpatizzava più per la Francia che per la Prussia e il figlio, pur facendo sua la lingua tedesca e assorbendo la cultura tedesca, fu molto influenzato dalla cultura francese.

A sedici anni, avendo perduto entrambi i genitori, si impiegò a Berlino nella banca di uno zio. A Berlino seguì i corsi ginnasiali dove l'insegnamento era prevalentemente classico e letterario e dove il ragazzo si fece notare per parlare fluentemente in latino. (Apro una brevissima parentesi per ricordare che, come ci racconta John Eccles, anche un altro scienziato, il grandissimo neurofisiologo inglese Charles Sherrington, si distinse al liceo di Cambridge per la sua padronanza del greco e del latino. Erano veramente altri tempi!).

A Berlino Jacques Loeb si iscrisse all'Università dove cominciò a seguire i corsi di Filosofia. Ma scoprì che la Filosofia non l'attirava (la Filosofia dei corsi universitari di allora) e già nel secondo semestre lo troviamo a Monaco a seguire i corsi di Medicina. Entrò come studente interno nel laboratorio di Friedrick Goltz il quale in quel periodo studiava le localizzazioni cerebrali ed era in polemica con altri due neurofisiologi Hermann Munck e Eduard Hitzig. Loeb rimase cinque anni nel laboratorio di Goltz e si laureò in Medicina a 25 anni. Non ci stupiamo se, uscendo la tesi da una scuola rivale, essa fu criticata aspramente da Munck e Hitzig che forse (ma non lo sappiamo) facevano parte della Commissione di laurea. Queste rivalità sono comuni ancora oggi e ricadono sempre sulle spalle del più debole. Ma Loeb rimase molto amareggiato e l'unico conforto gli venne da una lettera di congratulazioni che gli mandò William James,

anch'egli neurofisiologo prima di passare alla psicologia e diventare più tardi uno dei fondatori della filosofia del pragmatismo.

Anche se mi porteranno un poco fuori tema, voglio fermarmi su queste prime esperienze scientifiche di Jacques Loeb perché potranno servire da filo conduttore nelle sue attività future.

La tesi di laurea di Jacques Loeb era intitolata: « Sehstörungen nach Verletzung der Grosshirnrinde » (Disturbi della visione dopo distruzione della corteccia cerebrale). In quel periodo le localizzazioni cerebrali erano lo studio favorito in molti laboratori di neurofisiologia. Erano passati i tempi in cui la Frenologia di Franz Joseph Gall con i suoi bozzoli e i suoi bernoccoli cranici che racchiudevano qualità intellettuali e morali era stata bollata come pseudoscienza e gettata in pasto a dilettanti e ciarlatani. La Frenologia aveva screditato il suo autore che pure nel 1811 aveva pubblicato un monumentale trattato di Anatomia del Sistema Nervoso nel quale veniva fatta per la prima volta una netta distinzione fra sostanza bianca e sostanza grigia e venivano indicati i fasci di conduzione nel midollo spinale (uno dei quali si chiama appunto fascio di Gall). In verità la frenologia di Gall era stata il primo tentativo di districare e riconoscere funzioni molto diverse in una massa di tessuto apparentemente omogeneo ed eguale in tutte le sue parti. Nello stesso quadro va posta la scoperta fatta da Charles Bell e François Magendie delle funzioni sensitiva e motoria delle radici rispettivamente posteriori e anteriori del midollo spinale.

Lo studio delle localizzazioni cerebrali era stato ripreso molti anni dopo e con molto maggiore rigore scientifico. Nel 1861 il medico francese Paul Broca localizzò il centro del linguaggio. I ricercatori tedeschi Gustav Fritsch, Eduard Hitzig e Hermann Munck sopra nominati riuscirono a delimitare le principali regioni motrici e sensorie di coordinazione della corteccia cerebrale. Anche Friedrick Goltz, il maestro di Loeb, con i suoi esperimenti sulla rana decerebrata e sui cani privati degli emisferi cerebrali, portò contributi importanti alla conoscenza della Fisiologia del Sistema Nervoso.

Hitzig e Munck erano stati discepoli di Emil Du Bois Reymond. Questi a sua volta proveniva dalla scuola del celebre Johannes Müller e con Ludwig, Brücke e Helmhotz, tutti allievi di Müller e tutti convinti riduzionisti, aveva fondato la Biofisica nel 1847 e aveva proclamato che la Fisiologia è una scienza sperimentale basata sulla Chimica e sulla Fisica.

La scoperta delle localizzazioni cerebrali era senza dubbio un successo del meccanicismo scientifico. Per molti però l'individuazione di centri nervosi specifici sensitivi e motori nella corteccia cerebrale nulla toglieva all'esistenza di un principio indipendente e trascendente. Questo almeno ritenevano quei fisiologi che furono chiamati teleomeccanicisti e dopo, più modernamente, « life oriented physiologists ».

Capostipite del teleomeccanicismo era stato proprio Johannes Müller e teleomeccanicisti erano Friedrick Goltz, il maestro di Loeb, e altri fisiologi contemporanei fra cui il famoso Eduard Pflüger. Anche Pflüger era stato allievo di Du Bois Reymond prima di diventare un eminente professore di Fisiologia all'Università di Bonn. Anch'egli propugnò i metodi fisici e chimici nella ricerca

fisiologica ma si schierò esplicitamente in favore della concezione olistica, della unità e totalità dei processi vitali. La concezione olistica ricompare ancora oggi ogni volta che con « l'organismo in toto » si vuole significare quel di più che avrebbe l'organismo intero rispetto alla somma delle sue parti, quel di più che avanzerebbe dalla somma delle sue parti. Pflüger propagandò la concezione olistica in Fisiologia fondando nel 1868 una rivista dal titolo programmatico: « Archiv für die Gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere ». La fisiologia di Pflüger va dall'uomo agli animali e l'appellativo « gesamte », totale, unitario, sottolinea chiaramente l'importanza della visione dei fenomeni vitali nella loro totalità, dalla Fisiologia dell'organismo *in toto*. Non per niente Pflüger considerava Aristotele il primo biologo della storia e di Aristotele si racconta che tenesse sempre un quadro sulla sua scrivania.

Goltz fu un convinto assertore delle idee di Pflüger e anch'egli si proponeva di riuscire a comprendere l'organismo nella sua totalità e complessità. Egli credette di poter dimostrare che perfino l'animale decerebrato possiede una capacità « centrale » di adattamento per sopravvivere alla decerebrazione. Jacques Loeb si schierò dalla parte del suo maestro in favore della totalità dell'organismo e per tutta la vita restò fedele all'approccio olistico in Biologia.

Scopriamo così che, nonostante il suo proclamato positivismo, meccanicismo, riduzionismo, anche Jacques Loeb era un « life oriented biologist ». Come tanti altri illustri biologici e fisiologi del secolo scorso, egli conservò per tutta la vita l'imprinting romantico ricevuto da giovane dalla Naturphilosophie. In più Loeb era un idealista che aveva sostituito la metafisica con la fede nella scienza. I guai dell'umanità, egli diceva, derivano dall'ignoranza e dalla superstizione e sono curabili solo con la ricerca della verità. I progressi che l'umanità ha fatto non soltanto per conseguire il benessere materiale ma per sconfiggere la superstizione e l'odio, per raggiungere un modo corretto di vita, tutto questo è frutto, direttamente o indirettamente, della scienza meccanicista.

Loeb credeva davvero che la scienza avrebbe liberato l'uomo dal misticismo e che, grazie alla scienza, l'uomo avrebbe raggiunto un'armonia duratura con se stesso e col mondo circostante. « Tutto questo, egli affermava, potrà essere raggiunto solo con la ricerca e la scienza dimostrerà che l'altruismo è una proprietà innata della natura umana » (sic! è il caso di dire). Di qui il suo zelo quasi missionario per il valore delle scoperte scientifiche, zelo che fra l'altro rivela fino a che punto i meccanicisti del secolo scorso potessero essere candidi e ingenui assai di più dei creazionisti e dei vitalisti messi insieme!

Loeb non uscì soltanto amareggiato dalla discussione della sua tesi di laurea ma rimase deluso per essere arrivato a quel risultato dopo cinque anni di studio indefesso e di lavoro che gli avevano fatto sperare qualcosa di più e di diverso. Ma forse, alla base di questa sua delusione bisogna ricercare la consapevolezza improvvisa di non essere fatto per la professione medica e aver scoperto di essere attirato di più dalla Biologia di base che dalla Medicina. Una crisi di crescenza, potremmo dire.

Nel 1886 (due anni dopo la laurea) lo troviamo a Würzburg in qualità di assistente di Adolph Fick, all'Istituto di Fisiologia dell'Università. Fick è un

nome che gli studenti di fisiologia incontrano fin dalle prime pagine del capitolo sulla permeabilità di membrana per la legge della diffusione che porta il suo nome. Fick era un riduzionista convinto e un biofisico dello stampo di quelli che erano usciti dalla scuola di Müller. Loeb però non fu molto influenzato dall'incontro con Fick. Assai più importanti furono invece i rapporti che egli stabilì con Julius Sachs, un cattedratico col quale, cosa insolita per un assistente in quell'epoca e per di più in una università tedesca, egli strinse non solo rapporti di lavoro ma anche di sincera amicizia.

Sachs era stato allievo di Purkinje ed era professore di Botanica. Nella storia della Biologia Sachs è ricordato come il fondatore della Fisiologia vegetale. Egli mostrò che la clorofilla non è diffusa nei tessuti e nel citoplasma delle cellule ma è contenuta in piccoli corpiccioli che, dopo l'identificazione dei plastidi, furono chiamati cloroplasti. Sachs precisò che i corpiccioli contenenti clorofilla, in presenza della luce solare, formano granuli di amido a spese di anidride carbonica e di acqua. L'incontro con Sachs fu per Loeb un momento determinante e segnò una svolta nella sua vita di ricercatore. Nella Germania di allora Justus von Liebig divulgava l'applicazione della Chimica all'Agricoltura. Sachs si occupava di Botanica applicata all'Agraria e in quel momento studiava i movimenti delle piante sotto l'azione della luce.

Con Sachs Loeb cominciò ad occuparsi dei tropismi. Ma, pur rivelandosi allora, questo interesse ai tropismi aveva radici assai lontane. Fin da quando era studente egli si era posta la domanda: La volontà è libera? Perchè, se è libera, la volontà non può essere controllata. Loeb capì che il problema doveva essere studiato sperimentalmente e, per vedere se il Sistema nervoso centrale fosse responsabile di questo controllo, egli era andato a lavorare con Goltz sulle localizzazioni cerebrali. Ma, come abbiamo visto, i risultati furono poco chiari e poco soddisfacenti.

Loeb pensò che, se egli fosse riuscito a controllare gli animali come Sachs controllava le piante, il problema della volontà poteva essere studiato con metodi scientifici più sicuri. E poiché si attribuiva una volontà anche agli animali inferiori, era naturale (e forse anche più facile) cominciare lo studio da questi. Loeb non perdette tempo e, a distanza di due anni, aveva pubblicato i primi lavori sul tropismo degli animali che gli dettero fama nel mondo scientifico.

Nel 1889 passò l'inverno alla Stazione Zoologica di Napoli dove entrò in contatto con alcuni ricercatori americani i quali lo interessarono all'America; nel 1890 incontrò a Zurigo Anne Leonard che si era appena laureata in quella Università con la quale si fidanzò e che sposò nello stesso anno; l'anno successivo lo ritroviamo con la moglie di nuovo a Napoli dove per un breve periodo lavorò sull'eteromorfosi di alcuni invertebrati (1).

(1) J. Loeb rimase molto legato ad Anton Dohrn, il fondatore e direttore della Stazione zoologica di Napoli. Nel 1916, quando a Woods Hole si volle chiamare le strade intorno al laboratorio con i nomi dei più celebri biologi marini, egli propose di intitolarne una ad Anton Dohrn. Ma la sua proposta non fu accolta.

Le ricerche sui tropismi portarono Loeb a precisare meglio i suoi interessi scientifici e ad orientarsi nella scelta del materiale più adatto per i suoi studi. Alcuni esperimenti sull'eteromorfosi lo convinsero che si può controllare non solo la « volontà » degli animali ma anche la loro forma e il loro sviluppo, quindi la funzione degli organi, concetti questi completamente nuovi per la cultura dell'epoca e che l'avrebbero portato direttamente verso le biotecnologie.

Il matrimonio indusse Loeb a preoccuparsi del suo futuro. Egli si rese conto di non avere alcun avvenire professionale in Germania; tentò anche di fare il medico ma rinunciò quasi immediatamente. Partecipò a un concorso per professore associato bandito dal Bryn Mawr College, una scuola di quaccheri del New England e lo vinse perché pare che fosse l'unico candidato. Nel 1891 emigrò in America.

L'americanizzazione culturale era allora fortemente osteggiata in Germania e per Jacques Loeb l'America forse non era il paese ideale. In effetti la cultura e la società erano lì dominate dalla metafisica e dalla filosofia scolastica. Loeb tuttavia si accorse subito e con soddisfazione che un paese come l'America in cui, come egli dice, i libri di Fisica erano letti più dei libri di letteratura, era anche il paese in cui la tecnologia rappresentava una speranza culturale. Egli non poteva dimenticare di venire da un paese in cui una persona era considerata colta solo se conosceva le materie umanistiche e in cui perciò la tecnologia non avrebbe mai avuto un peso culturale.

Poiché il Mawr College non poteva dargli alcuna possibilità di svolgere attività di ricerca, Loeb accettò nel 1891 l'invito di Charles Otis Whitman di andare all'Università di Chicago. Qui egli trovò fra gli altri il neuroanatomista Ronald Donaldson e il filosofo pragmatsita John Dewey. A Chicago Loeb rimase undici anni e vi si adattò assai bene. Egli continuò qui i suoi lavori sul sistema nervoso e sulla natura dei riflessi. Durante l'estate cominciò a frequentare a Woods Hole nel Massachusetts il Marine Biology Laboratory chiamatovi da Whitman che ne era il direttore. Quell'Istituto era stato fondato nel 1888 da una Società femminile di Boston, una associazione un po' snobistica che si interessava anche di Storia Naturale. Whitman però entro breve tempo lo trasformò in un laboratorio sperimentale di Biologia Marina per accogliervi studenti principianti sotto la guida di ricercatori specializzati. Un Istituto che, sia pure con intenti programmatici assai diversi, ricordava la Stazione Zoologica di Napoli fondata da Anton Dohrn nel 1872 e che Whitman conosceva molto bene.

A Woods Hole in una delle conferenze da poco istituite del venerdì sera, Jacques Loeb tenne la sua prima relazione su: « I principi della Morfologia funzionale » in cui compendiò i suoi esperimenti sull'eteromorfosi e sull'accrescimento dei Celenterati, sul geotropismo e sull'eliotropismo degli animali, sulla pressione osmotica degli animali acquatici, sullo sviluppo dell'uovo di riccio di mare.

Per tutto il tempo che rimase a Chicago egli continuò a lavorare sui tropismi e sull'eteromorfosi. Ma ben presto queste ricerche lo portarono alla Chimica e alla Chimico-fisica. Cominciò ad interessarsi alla teoria della dissociazione dei sali e pubblicò una lunga serie di lavori sull'azione fisiologica degli ioni. Da

queste ricerche nacquero gli studi sull'azione antagonistica degli ioni e, più tardi, la scoperta della partenogenesi artificiale.

Nel 1898 andò in California a Pacific Grove dove scrisse la « Fisiologia comparata del cervello e la Psicologia comparata » e nel 1902, attirato dal clima e dalla possibilità di lavorare con gli animali marini, accettò l'invito dell'Università di California che gli fece un laboratorio a Stanford. Qui rimase fino al 1910. Strinse rapporti con Wilhem Ostwald, Svante Arrhenius, Hugo de Vries. Le sue idee sui rapporti fra la Fisiologia generale e la Medicina; la sua convinzione che l'arte medica e il successo nella cura delle malattie dipendono dalla Biologia di base e che la Medicina può progredire più facilmente se si conoscono in modo appropriato i principi fondamentali della Fisiologia, lo indussero ad accettare l'invito di trasferirsi nell'Istituto Rockefeller di New York. Qui egli passò senza dubbio gli anni più fruttuosi della sua vita; qui nel 1918 egli fondò con Osterhout il « Journal of General Physiology » già ricordato; qui pubblicò una serie di monografie di Biologia sperimentale (Monographs of Experimental Biology) che sono un monumento della letteratura biologica.

Nell'Istituto Rockefeller Loeb cominciò i suoi studi sui fenomeni bioelettrici e sugli aspetti quantitativi della rigenerazione. Lì egli iniziò gli studi sulle proteine. Quello delle proteine era un campo misterioso che lo aveva affascinato da sempre ed era un punto di arrivo obbligato. Come la teoria della dissociazione di Arrhenius lo aveva guidato nelle ricerche sull'attività fisiologica degli ioni, così il principio di Donnan lo guiderà negli studi sulle proteine. Studiò anche lungamente le soluzioni colloidali e riuscì a spiegarne le proprietà più importanti che ricondusse a semplici leggi matematiche.

Nel 1922 soffrì di seri problemi circolatori. Un attacco di angina pectoris gli suggerì di recarsi per un periodo di riposo alle isole Bermude. Fece anche qualche lavoro nella locale Stazione di Biologia Marina. Era ancora alle Bermude allorchè un altro attacco lo uccise il 10 febbraio 1924.

L'attività scientifica di Jacques Loeb è immensa. La sua bibliografia annovera 404 pubblicazioni fra le quali più di una dozzina di volumi di cui voglio menzionare alcuni titoli. Ricordo:

— Fisiologia comparata del cervello e Psicologia comparata, 1899.
— La concezione meccanicistica della vita, 1912.
— Partenogenesi artificiale e fecondazione, 1913.
— I tropismi, 1913.
— L'organismo come un tutto, 1916.
— La teoria dei fenomeni colloidali, 1924.
— Le proteine, 1924.
— Le basi chimico-fisiche della rigenerazione, 1924.

Ho citato i titoli in italiano. A mia conoscenza solo la Fisiologia comparata del cervello e Psicologia comparata del 1899 fu tradotta in italiano nel 1907. Sono opere che si leggono con grande piacere e ancora oggi con grande interesse. Una delle più significative è forse il volume « The organism as a whole », l'organismo come un tutto in cui fin dal titolo c'è tutto l'olismo pro-

grammatico di Loeb, la « gesamte » fisiologia di Pflüger. Un libro che si legge con grande interesse. Chi volesse fare una antologia degli scritti di Jacques Loeb avrebbe solo l'imbarazzo di scegliere i punti più salienti in un campo sterminato. E una antologia degli scritti di Loeb sarebbe molto benvenuta.

Per illustrare brevemente il pensiero e l'opera di Jacques Loeb cercherò di rintracciare e di seguire cronologicamente i punti più salienti della sua sterminata produzione scientifica. Ho già ricordato che, per accertare sperimentalmente se la volontà è libera o no di manifestarsi spontaneamente, egli andò a studiare nel laboratorio di Goltz il controllo esercitato dal cervello sulle sensazioni e sul comportamento. Munck aveva trovato che le immagini retiniche si proiettano in certe regioni della corteccia cerebrale e che la rimozione di queste regioni ha come effetto la cecità delle parti corrispondenti della retina. Loeb non riuscì a confermare i risultati di Munck anche perché le aree da questi indicate non erano corrette. Successivamente egli ritornò sul problema e cercò di risolverlo ricorrendo a un fenomeno del tutto diverso, cioè alla capacità di colorazione di certi pesci a seconda del colore del fondo, capacità che scompare se si recidono i nervi che vanno alle cellule pigmentate della pelle. E' questo un esempio del suo modo di lavorare: quando un problema pareva irrisolvibile, egli lo lasciava cadere temporaneamente per riprenderlo su altre basi se queste gli parevano più adatte per risolverlo.

Ho anche ricordato che, essendo rimasto deluso dal lavoro svolto nel laboratorio di Goltz, egli profittasse dell'incontro con Sachs per ripetere con gli animali i brillanti esperimenti fatti da questi con le piante. Loeb cominciò i suoi studi con i bruchi dei lepidotteri che a primavera escono dai nidi invernali e, seguendo a volte un cammino molto tortuoso, salgono in lunghe file sulla cima degli alberi dove trovano gemme giovani di cui si cibano. Si erano fatte tante ipotesi alcune anche molto complicate per spiegare questo fenomeno, per quale istinto meraviglioso i bruchi riescono a trovare la strada prima ancora che le gemme si formano; come nasceva questo istinto; in che modo esso fosse ereditato.

Con semplici esperimenti Loeb fece tabula rasa di queste ipotesi e dimostrò che i bruchi sono schiavi della luce. Essi vanno verso la luce e si arrampicano finchè raggiungono la punta dei rami degli alberi dove si fermano. Egli vide che i bruchi si comportano come vere e proprie macchine fotochimiche al punto che, se si curvano i rami con le gemme, i bruchi benchè affamati, sono incapaci di rivoltarsi indietro e di nutrirsi. Loeb fece anche l'ipotesi che questo fosse dovuto alla presenza negli animali di qualche sostanza fotosensibile che, per mezzo del sistema nervoso, stimola più fortemente i muscoli del lato illuminato in modo da far muovere gli animali verso la sorgente luminosa. Non è il caso perciò di parlare di volontà; il fenomeno è interamente sotto il controllo dello sperimentatore.

Da questi e da analoghi esperimenti Loeb concluse che gli istinti possono essere spiegati come tropismi e come tali sono controllabili. Vedendo che l'aggiunta di acido carbonico fa rivolgere verso una sorgente luminosa un animale acquatico che di per sè è indifferente alla luce, Loeb si chiese se questo fatto

può aiutarci a porre anche i problemi psicologici su basi fisico-chimiche. Se il comportamento di un animale può essere modificato dalla presenza di un acido, perché non può esserlo dal secreto di una ghiandola? Non potrebbe esserci qualcosa di simile per l'attrazione fra i sessi? per il passaggio da un comportamento egoista ad uno altruista? E perché fermarsi alle secrezioni ghiandolari? La scuola di Pavlov non aveva forse dimostrato che gli stimoli visivi e uditivi possono provocare secrezioni ghiandolari? E perché non ammettere che anche quello che chiamiamo attività mentale non implica modificazioni chimiche del corpo?

Vorrei leggere quello che Loeb scrive sull'etica nel suo libro « The mechanistic conception of life », 1912.

« Se la nostra esistenza fosse governata da forze cieche e fosse solo il risultato del caso, se noi fossimo soltanto meccanismi chimici, come potrebbe esserci un'etica? la risposta è che egli istinti sono la radice dell'etica e che noi ereditiamo gli istinti proprio come ereditiamo la forma del corpo. Noi mangiamo, beviamo, ci riproduciamo non perché l'umanità si sia messa d'accordo che è bene fare queste cose ma perché siamo spinti a farle come se fossimo degli automi. Noi siamo attivi perché obbediamo a processi che si svolgono nel nostro sistema nervoso e, finchè gli esseri umani non diventeranno schiavi di forze economiche, l'istinto di fare un lavoro fruttuoso, con perizia e con abilità, determinerà la direzione delle loro azioni. Le madri hanno cura dei figli non perché qualcuno abbia insegnato loro che ciò è doveroso ma perché hanno ereditato l'istinto di aver cura dei figli esattamente come hanno ereditato i caratteri morfologici del corpo femminile. Noi cerchiamo la compagnia degli altri uomini perché siamo spinti a farlo da un bisogno ereditario. Noi lottiamo per la giustizia e per la verità perché siamo istintivamente spinti a vedere felici i nostri simili. Le condizioni sociali, politiche, economiche, l'ignoranza e la superstizione possono inibire e distruggere gli istinti ereditari e realizzare una società con falso o scarso sviluppo dell'etica. Possono comparire individui mutati nei quali uno o più istinti sono assenti proprio come negli animali compaiono individui non pigmentati e i discendenti di questi individui, se abbastanza numerosi, possono abbassare il livello etico della comunità. Come si vede, conclude Loeb, la concezione meccanicistica della vita non solo non nega l'etica, ma è forse la sola concezione che ci fa comprendere da che cosa origina l'etica ».

Ho voluto riportare questo brano perché è un momento (ma ce ne sono tanti altri) in cui Loeb diventa quasi trasparente e ci mostra con grande sincerità lo slancio ideale e le spinte morali che lo animavano. A noi che apparteniamo ad una generazione più vecchia di quasi cento anni e indurita da due guerre mondiali egli potrà sembrare a tratti piuttosto ingenuo, forse anche un sognatore. Non lo era solo lui ma quasi tutti gli scienziati positivisti suoi contemporanei. A differenza di noi, essi avevano un fondamentale ottimismo e soprattutto una grande fede nella scienza che era quasi una forma di religione laica.

Loeb ricercò le leggi quantitative dell'eliotropismo e dimostrò che gli animali seguono la legge di Bunsen-Roscoe, che cioè per effetti eguali il prodotto dell'intensità dello stimolo per il tempo di esposizione è costante, ovverossia quantità eguali di energia producono effetti eguali.

Quando la luce proviene da due direzioni diverse, l'animale si dispone in maniera che gli occhi siano illuminati in modo eguale da entrambi i lati. Se l'intensità luminosa cambia da un lato, l'animale modifica la sua posizione in modo corrispondente. Loeb studiò l'azione della luce su Daphnia, sui Celenterati, sui Cirripedi, sul limulo. Lo studio dei tropismi lo portò di nuovo alla funzione del Sistema nervoso centrale. Da qui le sue ricerche per accertare se anche negli animali i fenomeni dell'eliotropismo potevano trovare una spiegazione analoga al movimento delle piante verso la luce oppure se richiedeva l'intervento del sistema nervoso.

Fu quasi naturale passare dallo studio dei riflessi e dei tropismi al problema della coscienza che Loeb credette di poter ridurre alla capacità di apprendimento. Altrettanto naturale fu il passaggio dai tropismi ad un altro campo di studio: quello dello sviluppo. Se è possibile controllare il comportamento di un animale, perché non possiamo controllare anche la sua forma e il suo sviluppo? Da qui le ricerche in un campo che Loeb chiamò *Morfologia fisiologica*. Egli vide, per esempio nei Celenterati, più esattamente negli Idroidi, che è possibile invertire la rigenerazione delle parti mancanti proprio come i botanici riuscivano nelle piante a far nascere le radici al posto dello stelo e viceversa. Egli chiamò questi fenomeni eteromorfosi ed estese agli animali la spiegazione che Sachs dava alla rigenerazione delle piante, che cioè lo sviluppo degli organi è determinato dalla presenza di un cosidetto « materiale generatore » che si accumula là dove si svilupperà l'organo corrispondente.

Jacques Loeb si interessò per molto tempo alla teoria chimica della dissociazione dei sali inorganici e pubblicò un gran numero di lavori sugli effetti fisiologici degli ioni. Questo argomento divenne quasi la chiave di volta dei suoi interessi scientifici e si diramò in numerose direzioni che ritroviamo variamente intrecciate negli anni futuri. Loeb usava lavorare contemporaneamente su argomenti disparati; ne interrompeva uno per riprendere un altro prima interrotto. Si passa così dall'azione degli ioni sul protoplasma all'azione agonistica e antagonistica degli ioni sugli organi contrattili, dall'azione sulle uova vergini e fecondate di riccio di mare a quella sulle soluzioni colloidali prima e sulle proteine dopo.

Fin dalle sue brevi visite alla Stazione Zoologica di Napoli Loeb aveva cominciato ad interessarsi allo sviluppo delle uova di riccio di mare per vedere se una variazione della pressione osmotica potesse orientarne lo sviluppo come Sachs aveva ottenuto con i vegetali. In quel periodo Oscar Hertwig e Theodor Boveri avevano gettato le basi del meccanismo della fecondazione lavorando anch'essi alla Stazione Zoologica di Napoli proprio con le uova di riccio di mare. Con questi Autori le uova e le larve degli Echinodermi diventarono (e lo sono ancora oggi) il materiale di elezione per gli studi di citofisiologia della riproduzione. Anche Loeb intuì fin da allora quale materiale prezioso per i suoi esperimenti poteva essere l'uovo vergine e fecondato di riccio di mare e non mancò mai di usarlo ogniqualvolta la frequentazione delle Stazioni di Biologia marina gliene offriva la possibilità.

Nel 1899 egli vide che le uova vergini che erano state tenute per due ore

in una miscela in parti eguali di acqua di mare e di cloruro di magnesio 0,5 molare si sviluppano in plutei come le uova fecondate allorchè vengono riportate in acqua di mare normale. (Il pluteo è uno degli stadi dello sviluppo larvale di riccio di mare). Quando Loeb annunciò questo risultato, non fu creduto, tanto la cosa sembrava inverosimile. Si ritenne che il fenomeno descritto fosse dovuto invece alla presenza occasionale di spermatozoi che nel periodo della riproduzione contaminano generalmente l'acqua di mare usata per gli esperimenti. Loeb però fece notare che c'era una differenza e importante anche.. Nelle uova trattate con magnesio non si forma la membrana di fecondazione tipica delle uova fecondate con gli spermatozoi. Loeb vide invece che il cloruro di magnesio aveva aumentato la pressione osmotica del mezzo e che lo stesso risultato si ottiene con altri sali neutri e anche con gli zuccheri. Egli chiamò il fenomeno: partenogenesi artificiale ottenuta mediante il metodo osmotico.

Secondo Loeb con queste ricerche il problema della fecondazione da morfologico diventa chimico-fisico. La cosa era molto importante ed egli intraprese una serie di esperimenti per scoprire quali modificazioni chimico-fisiche dell'uovo potevano indurre lo sviluppo.

Prima di tutto egli tentò di stimolare la formazione della membrana di fecondazione che compare solo dopo l'entrata dello spermio nell'uovo. Egli vide che la membrana si forma anche se l'uovo è trattato con certi acidi grassi, per esempio l'acido butirrico, con agenti citolitici che modificano la tensione superficiale o anche con alcuni solventi dei lipidi. Loeb studiò lungamente l'azione di queste sostanze e pensò che esse dovevano interagire alla superficie della cellula con componenti di natura lipidica causando un rigonfiamento del materiale sottostante e il distacco finale della membrana di fecondazione. Di più egli non poteva supporre. Loeb faceva questi esperimenti e tentava di interpretarne i risultati in un periodo in cui nulla si sapeva sulla natura del protoplasma e ancor meno sull'esistenza stessa di un rivestimento cellulare!

Per Loeb il problema cruciale era: in che modo, con quale meccanismo una alterazione apportata alla superficie dell'uovo diventava la causa della divisione cellulare? La soluzione di questo problema avrebbe consentito di regolare a volontà la divisione dell'uovo, avrebbe cioè permesso di controllare la riproduzione degli organismi. Loeb pensò anche all'intervento di modificazioni delle reazioni ossidative dell'uovo che potevano essere causate da variazioni della permeabilità alla superficie della cellula. In effetti il consumo di ossigeno dell'uovo di riccio di mare aumenta di ben sei volte al momento della fecondazione, ma questo lo dirà Otto Warburg dodici anni più tardi lavorando alla Stazione Zoologica di Napoli!

Secondo Loeb lo spermatozoo al momento della fecondazione introduce nell'uovo due sostanze: una che, agendo alla superficie del protoplasma, genera la membrana di fecondazione e un'altra che ha azione protettiva e impedisce i danni causati dalla stessa membrana di fecondazione. Sarebbe interessante ma troppo lungo menzionare tutti gli esperimenti fatti da Loeb sullo sviluppo delle uova vergini di animali diversi, non solo degli Echinodermi (stelle di mare, oloturie, ecc.) ma anche dei Molluschi.

La produzione artificiale di larve normali di riccio di mare da uova vergini mediante l'azione di soluzioni saline appropriate, cioè senza l'intervento degli spermatozoi, significava modificare il processo fondamentale della riproduzione mediante l'intervento ancora una volta della Chimico-fisica. Loeb annunciò la scoperta al suo amico fisico e filosofo Ernst Mach con queste parole: « Credo che alla fine vedrò realizzato il mio sogno di trasformare la Biologia da scienza semplicemente analitica in una Biologia costruttiva e tecnologica ». Si badi bene che il desiderio che spingeva Loeb non era tanto ridurre la fecondazione a un processo chimico-fisico (egli era convinto che tutti i fenomeni biologici sono riconducibili alla Chimica-fisica) quanto poter controllare lo sviluppo degli organismi e dell'uomo. Per Loeb la partenogenesi artificiale era un caso di pura biotecnologia, un esempio che doveva servire di guida per tutti gli approcci futuri.

La partenogenesi artificiale era certamente una grossa invenzione. E come tale fu salutata dalla stampa che si impossessò subito della notizia e diede a Loeb una grande popolarità. Il 19 novembre 1899 il giornale *Boston Herald* così dava l'annuncio: « La creazione della vita. Incredibile scoperta del Professor Jacques Loeb a Woods Hole. Animali inferiori prodotti artificialmente con agenti chimici. Il metodo può essere esteso all'uomo. Sfatato il dogma dell'Immacolata Concezione ».

Loeb fu tutt'altro che lusingato da tanta improvvisa notorietà e di essere diventato oggetto di tante visite e di tante interviste. Il grosso pubblico forse non avrebbe nemmeno afferrato il significato della scoperta poco sapendo di ricci di mare e ancor meno che ci sono ricci maschi e ricci femmine. Il problema però riguardava pur sempre l'attività sessuale e i giornalisti speculavano sulle conseguenze della partenogenesi nell'uomo dando così la stura a discussioni a non finire sulle nuove tecnologie della riproduzione umana e sugli annessi e connessi. Si pensi a tutte le società religiose e moralistiche dell'America puritana ai primi del '900, a tutte le associazioni per l'emancipazione femminile e si potrà avere una idea del fracasso che si fece intorno a Loeb. Per molto tempo la sua immagine comparve sulla prima pagina del settimanale Harper's Weekly che pubblicò una serie di articoli dal titolo: « Gli americani del futuro ». Altri giornali intitolavano « Playing with life » gli articoli dissacratori e paragonavano Loeb chi a Prometeo, chi a Faust, chi (perché no?) a Frankenstein. Forse anche una piccola antologia di quegli articoli sarebbe utile, almeno come termine di paragone. Che cosa non si scrive oggi sui nuovi stregoni e sulle stregonerie delle nuove biotecnologie?

La scoperta della partenogenesi artificiale portò invece Loeb ad occuparsi di un altro problema molto serio e non meno gravido di ripercussioni. Egli si pose la domanda: è la morte naturale la conseguenza ineluttabile dello sviluppo oppure questo evento può essere evitato o ritardato? In uno dei suoi libri sulla partenogenesi artificiale pubblicato nel 1909 « Die Chemische Entwicklungserregung des Tierischen Eies » (Gli stimoli chimici dello sviluppo dell'uovo degli animali) Loeb così scrive: « La fecondazione è strettamente connessa col problema della vita della cellula uovo. L'uovo vergine maturo muore entro breve tempo: da poche ore a qualche settimana. Se invece è fecondato, ricomincia a vivere.

La morte dell'uovo vergine è forse l'unico esempio di vera morte naturale di una cellula, di morte cioè non causata da fattori esterni e l'atto della fecondazione è l'unico mezzo naturale che impedisce alla cellula di morire. I due eventi: fecondazione e prolungamento della vita sono perciò interconnessi e gli esperimenti sulla partenogenesi aprono la strada a quelli sul prolungamento della vita ».

E' questo un tipico esempio dei voli pindarici di Jacques Loeb. Questa estrapolazione, in verità molto azzardata, lo spinse per molti anni a ricercare i fattori che possono prolungare la vita delle cellule.

Fu studiando lo sviluppo delle uova di *Fundulus*, un pesce di acqua dolce, che Loeb si accorse con meraviglia che il cloruro di sodio in soluzione può essere tossico. Le uova fecondate di *Fundulus* si sviluppano bene sia in acqua dolce che in acqua di mare ma muoiono se vengono poste in una soluzione di cloruro di sodio isotonica con l'acqua di mare. Questo significa che gli altri ioni presenti nell'acqua di mare devono neutralizzare l'azione nociva del cloruro di sodio. Erano noti gli esperimenti di Ringer sull'azione del calcio e del potassio sull'attività del cuore di rana. Loeb estese agli altri ioni il concetto di antagonismo fisiologico e trovò che i cationi bivalenti rimuovono la tossicità dei cationi monovalenti. Egli ricercò anche le concentrazioni più efficaci per questa azione. Ma a che cosa è dovuto l'antagonismo ionico? Loeb suppose che l'azione degli ioni sulle cellule dipende dalla maggiore o minore capacità di legarsi alla superficie cellulare e alla possibilità di essere spostati da altri ioni che perciò agiscono da antagonisti. E per dimostrare questa ipotesi egli intraprese una lunghissima serie di ricerche.

E' superfluo ricordare che, quando Loeb faceva queste ricerche, la membrana cellulare era una entità ipotetica del tutto sconosciuta. Gli Autori tedeschi avevano coniato nel 1900 il termine « Plasmahaut » per indicare questa entità ed era già stato un passo avanti perché fino allora si ammetteva che il citoplasma cellulare fosse separato dal mezzo esterno dalla struttura (fibrillare, reticolare, schiumosa, colloidale?) del citoplasma stesso.

Fra i numerosi lavori pubblicati sull'azione antagonistica degli ioni, molti riguardano gli effetti delle soluzioni saline sull'irritabilità delle fibre muscolari. Questi lavori colpirono l'attenzione di un giovane inglese che lavorava in Australia nell'Università di Adelaide sui movimenti del protoplasma: Thornburn Brailsford Robertson. Robertson che era in corrispondenza per ragioni di lavoro anche con Filippo Bottazzi in Italia, vide nei risultati di Loeb una conferma alla sua ipotesi che i movimenti citoplasmatici fossero causati dal passaggio di ioni calcio nell'interno della cellula e si recò nel laboratorio di Loeb per studiare gli effetti chimici e osmotici dei sali sul movimento di *Paramecium*. Ricordo questo episodio perché fu proprio nel laboratorio di Loeb, certamente sotto l'influsso degli studi che Loeb conduceva sullo sviluppo, che Robertson cominciò a studiare l'azione degli estratti di organi sull'accrescimento e lo sviluppo del topo. Queste ricerche lo portarono a scoprire nel 1915 la « Tethelina » (da « tethelos », crescita) come fu chiamato quello che oggi è considerato il primo fattore di accrescimento (isolato ma mai identificato) cinquanta anni prima del

Nerve Growth Factor e dell'Epithelial Growth Factor di Rita Levi Montalcini e di Stanley Cohen.

Dall'analisi dello sviluppo, Loeb passò allo studio della rigenerazione. Si riteneva allora che quando viene amputato un organo, l'organismo rigenera solo quella parte che è necessaria per ripristinare la funzione perduta. Loeb dimostrò che ciò non è vero: un idroide amputato, per esempio, non rigenera solo i tentacoli mancanti ma produce tentacoli alle due estremità del corpo. Questi fatti si spiegano ammettendo la presenza di sostanze specifiche che si accumulano là dove si riformano gli organi mancanti. Il girino non ha le zampe ma possiede in uno stadio molto precoce le cellule dalle quali si formeranno le zampe della rana. Queste cellule restano quiescenti per diversi mesi ma Gudernatsch aveva visto nel 1912 che le zampe si sviluppano se i girini sono alimentati con pezzetti di tiroide. Il meccanismo di questo fenomeno non era chiaro ma Loeb suggerì che la stimolazione delle cellule potesse essere dovuta a modificazioni della superficie cellulare in analogia con quanto egli aveva supposto per lo sviluppo dell'uovo.

Durante gli anni passati all'Istituto Rockefeller di New York Jacques Loeb si dedicò prevalentemente allo studio dei colloidi e delle proteine. Prevalentemente ho detto, perché Loeb non era capace di dedicarsi esclusivamente ad un solo problema.

La chimica dei colloidi si era andata sviluppando partendo dalla ipotesi che le ultime particelle delle soluzioni colloidali fossero non già molecole isolate o ioni, ma larghi aggregati di molecole e di ioni. Naegeli aveva chiamato questi aggregati micelle. Questo valeva anche per le soluzioni proteiche perché anche le proteine formano soluzioni colloidali. In quanto aggregati molecolari perciò le micelle non possono combinarsi in proporzioni stechiometriche con gli acidi e con le basi. Si riteneva invece che gli elettroliti fossero semplicemente adsorbiti alla superficie delle micelle secondo la formula empirica dell'adsorbimento elaborata da Freundlich.

Loeb cominciò col dimostrare che, per quanto riguarda le proteine, questo ultimo assunto era sbagliato. Misurando la concentrazione idrogenionica delle soluzioni proteiche, egli vide che le proteine si combinano con gli acidi e con le basi secondo le leggi stechiometriche della chimica classica. Loeb non poteva sapere che le proteine sono macromolecole e formano perciò soluzioni colloidali, ma fece capire che le micelle proteiche non possono essere aggregati molecolari; sono invece molecole singole dissociabili come ioni e come tali devono essere studiate.

Egli applicò la teoria elaborata da Donnan nel 1910 sugli equilibri che si stabiliscono fra soluzioni diverse di ioni diffusibili e non diffusibili separate da una membrana (il ben noto equilibrio di Gibbs-Donnan) alle soluzioni proteiche per spiegare quantitativamente e matematicamente non solo il rigonfiamento, ma tutte le proprietà colloidali delle proteine, in particolare la carica elettrica, la pressione osmotica, la viscosità, la stabilità, ecc.

Nel suo volume sulle proteine Loeb comincia col discutere le presunte differenze fra la chimica dei colloidali e la chimica dei cristalloidi, come erano chiamate allora le sostanze a basso peso molecolare. Passa poi a discutere il con-

cetto di punto isoelettrico delle proteine e dell'equilibrio di membrana di Donnan. Descrive successivamente come preparare le proteine prive di impurezze dovute a sostanze adsorbite; come determinare il punto isoelettrico delle soluzioni proteiche; illustra l'origine della carica elettrica, la stabilità delle soluzoini proteiche, l'azione dei sali e degli ioni. Potrebbe ben essere, questo libro sulle proteine, il capostipite della ben nota serie degli « Advances in Protein Chemistry » che Anfinsen e Edsall avrebbero cominciato a pubblicare nel 1946!

Il volume successivo, quello sulla teoria dei fenomeni colloidali, prende le mosse dal precedente e allarga a tutte le soluzioni colloidali il discorso sul potenziale di membrana, sulla pressione osmotica, sul rigonfiamento, sulla viscosità, sull'azione dei sali, sulla stabilità, ecc. I due volumi furono pubblicati nel 1924, l'anno della sua morte. Ma essi sono la summa di una lunghissima serie di ricerche sperimentali che coprono gli ultimi dieci anni della sua vita .

Qualcuno rimpiangeva che Loeb fosse stato « sedotto » dalla Chimico-fisica e dalla matematica e si augurava che egli tornasse presto sulla retta via riprendendo i contatti con gli organismi viventi. E' stato anche detto che durante il periodo passato nell'Istituto Rockefeller, Jacques Loeb si sarebbe visto costretto a cercare una spiegazione scientifica alla sua concezione riduzionistica dei fenomeni biologici e che, per far questo, egli avrebbe dovuto abbandonare i suoi impegni nel campo della Biologia sperimentale e dedicarsi alla Chimico-fisica delle proteine. Col risultato di « un crescente declino della sua creatività scientifica ».

Possiamo dissentire completamente e tranquillamente da questi giudizi. Jacques Loeb, fin dalle prime ricerche sui tropismi, sulla rigenerazione, sulla fecondazione, sullo sviluppo, ebbe sempre presente il problema della natura del protoplasma, come allora si indicava la materia vivente. Come tanti altri fisiologi contemporanei (e qui devo ricordare ancora una volta il nostro Filippo Bottazzi) anche per Loeb lo studio delle proteine era il punto obbligato di arrivo della sua attività scientifica. Loeb era certamente un riduzionista convinto, ma proprio per questo egli ricercava le basi scientifiche del suo riduzionismo. E le trovò proprio nello studio delle proteine che costituiscono la materia vivente, il protoplasma. Dimostrando che la chimica delle proteine non aveva niente di anomalo rispetto alla chimica classica, egli dimostrava che anche la materia vivente segue esattamente le stesse leggi che governano la materia inanimata. Altro che declino della sua creatività scientifica!

Loeb non fondò una scuola nè lasciò allievi. Ebbe però dei seguaci. Dopo di lui ci sono stati diversi ricercatori che hanno portato avanti ed esteso le biotecnologie ai campi più diversi della Biologia. Ne ricordo alcuni: Watson e Skinner, gli psicologi che vollero mettere sotto controllo il comportamento degli animali e dell'uomo; Joseph Muller, il genetista scopritore delle mutazioni da raggi X che inventò l'inseminazione artificiale e le banche dello sperma; Gregory Pincus, il creatore della pillola per il controllo ormonale della fecondazione.

Nonostante le profonde differenze dei campi di ricerca, essi sono dei veri epigoni di Jacques Loeb al punto da meritare l'appellativo (in inglese) di « loebian ». Avevano infatti in comune con Loeb l'estro creativo e il genio inventivo,

lo stesso punto di vista sui fini della Biologia e sulle strategie per raggiungerli. Alcuni incontrarono anche l'ostilità e l'opposizione dei biologi tradizionalisti contemporanei Ma essi ebbero soprattutto come Loeb una grande fede nella Biologia e un grande entusiasmo per le sue applicazioni. Come Loeb furono anch'essi un poco sognatori. Forse oggi stiamo perdendo il dono di sognare. Permettetemi allora di terminare con le parole che Calderon de la Barca fa dire a Sigismondo alla fine di « La vita è sogno »: « A regnar fortuna andiamo / Non mi destar s'io sogno ».