

La medicina del lavoro accademica

M. LOTTI

Università degli Studi di Padova, Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica, Padova

KEY WORDS

Occupational medicine; University

SUMMARY

«Academic occupational medicine». This essay analyses the sorry state of occupational medicine, particularly in Italian Academy, and discusses the opportunities for its revitalization. Contrary to its past history, occupational medicine is only witnessing the ongoing extraordinary revolution in biomedical sciences and taking no advantage from it. The main reason for this academic decline may be due, paradoxically, to its success. The change of paradigm, from clinical medicine to preventive activities was relatively quick, missing a clear understanding of their differences in backgrounds, methods and objectives. Moreover, the spread of different disciplines across occupational medicine has led to an impoverish role of biomedical sciences and to diminished medical skills of occupational physicians. The wide range of opportunities offered by translational medicine gives to the discipline unprecedented chances of revitalization.

RIASSUNTO

In questo breve articolo viene analizzata la situazione accademica della Medicina del Lavoro, in particolare nell'Università italiana, e vengono discusse le opportunità di rinnovamento che ora si offrono. Contrariamente a quanto avvenne in passato, la Medicina del Lavoro odierna sembra osservare di sfuggita la straordinaria rivoluzione in atto nelle scienze biomediche senza trarne quindi vantaggi. Le ragioni di questo declino accademico, paradossalmente, sembrano legate al suo successo. Il cambio di paradigma della disciplina, da medicina clinica a medicina preventiva, è stato rapido e senza una sufficiente acquisizione delle differenze nelle premesse, metodi e obiettivi dei due approcci. Inoltre, l'espansione di numerose discipline nell'ambito della prevenzione nei luoghi di lavoro ha diminuito il ruolo delle scienze biomediche e, parallelamente, le capacità cliniche dei medici del lavoro. Però, le enormi opportunità che sono ora offerte dalla medicina traslazionale indicano alla disciplina nuove strade per una sua rivitalizzazione.

Alla luce di interrogativi di formidabile difficoltà che si pongono sullo stato accademico della nostra disciplina e sul suo futuro, può sembrare illusoria ed arrogante l'idea di riproporre una discussione già iniziata anni addietro (1). Sognatrice perché malgrado molti colleghi abbiano espresso le loro considerazioni su quell'incitamento (2, 5, 15, 22), che indicava l'opportunità di un dibattito per il rilancio generale della disciplina e la necessità di intraprendere misure adeguate, sembra evidente che a dieci

anni di distanza ben poco è derivato. Arrogante perché le critiche e le proposte che seguono sono il frutto di riflessioni personali, probabilmente non sostenute, e talora in contrasto, da un comune sentire. Ciò nonostante, per le responsabilità verso le generazioni future che tutti condividiamo, desidero riprospettare quella discussione, motivato dall'osservazione del mondo delle scienze biomediche in continuo ed accelerato cambiamento e dai segni evidenti di declino accademico della nostra disciplina.

Pervenuto il 15.7.2008 - Accettato il 21.01.2009

Corrispondenza: Prof. Marcello Lotti, Università degli Studi di Padova, Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica, Via Giustiniani 2 - 35128 Padova - Tel. 049 8212 548 - Fax 049 8212 550 - E-mail: marcello.lotti@unipd.it

LO SCENARIO

Il ritmo delle nuove scoperte nelle scienze biomediche ha subito negli ultimi anni accelerazioni senza precedenti e non è ancora chiaro per quanto tempo questa rivoluzione continuerà, né dove porterà (16). Nuovi strumenti e nuove tecnologie si rendono continuamente disponibili generando nuovi concetti e quindi nuove sfide. Il quadro generale che più chiaramente si delinea è quello in base al quale le malattie croniche degenerative, che rappresentano la preoccupazione primaria nella nostra società, sono manifestazioni della “biologia della complessità”, non riconoscono un’unica causa e risultano dall’interazione tra ambiente interno ed esterno. Un concetto che riprende quello di *milieu intérieur* con il quale Claude Bernard indicò la strada alla medicina moderna. Malattie quali cancro, neurodegenerazione e arteriosclerosi non dipendono solo da una varietà di fattori stocastici ambientali ma sono geneticamente complesse e così diverse tra loro da far pensare a gruppi di malattie di svariata origine e patogenesi con manifestazioni cliniche simili (4, 27, 35). Quindi il paradigma che distingueva le malattie in genetiche e ambientali e le poneva in contraddizione (*nature versus nurture*) non è più proponibile ed è ora sostituito dalla conoscenza che i geni sono fatti anche per raccogliere gli stimoli ambientali esprimendosi attraverso le influenze dell’ambiente (*nature via nurture*). Infine non si deve dimenticare che il fondamento e la cornice che ci danno una profonda conoscenza del mondo vivente è rappresentato dall’evoluzione. Da questa conoscenza è stato possibile intraprendere strade che, ribaltando il concetto in base al quale l’ambiente seleziona gli individui, ci hanno portato ad adattare gli individui all’ambiente. Ad esempio, l’analisi della variabilità genetica in rapporto alla risposta ad una sostanza chimica rappresenta una delle frontiere della farmacologia e della tossicologia e trova già applicazione nella terapia personalizzata, con la scelta accurata e su misura dei farmaci (12). Darwin sarebbe deliziato dall’eccezione che, sulla base di queste nuove conoscenze, prova la regola.

Come si colloca ora, in questo quadro generale, la nostra disciplina? Quale contributo alla biologia della complessità può dare lo studio delle attuali

esposizioni professionali e ambientali, e con quali strumenti teorici e pratici? Come trasformare questa continua innovazione nel campo biomedico e i nuovi concetti che ne derivano, in vantaggi per la salute dei lavoratori e della popolazione? Ed infine, perchè la Medicina del Lavoro può e deve partecipare a questa rivoluzione nel campo delle scienze biomediche? Risposte certamente non facili, ma sfide che devono essere colte dal mondo accademico soprattutto per la responsabilità che ci compete nel delineare il futuro.

SEGNI DI DECLINO

In occasione di grandi cambiamenti l’eredità del mondo andrà a chi sta imparando ed inevitabilmente chi ha già imparato si troverà attrezzato per un mondo che non esiste più. Gli attuali curricula di Medicina del Lavoro per gli studenti dei Corsi di Laurea in Medicina e Chirurgia riflettono in un qualche modo questo limite, questo nostro essere poco visionari. Insegniamo malattie che appartengono ormai al territorio degli storici, facciamo approssimativamente nostre discipline che appartengono ad altre professionalità, pubblichiamo i risultati di una ricerca ripetitiva e spesso inconcludente, usiamo approcci pratici che manifestano ormai i loro limiti.

Non vi è dubbio che carichiamo i nostri studenti di nozioni che riguardano malattie praticamente scomparse che non è il caso di enumerare, giustificando così più la nostra necessità di sopravvivenza che quelle culturali del medico di domani.

Abbiamo sempre sottolineato con giusto orgoglio la nostra peculiarità di addentrare discipline molto diverse quali la Clinica, l’Igiene, l’Epidemiologia, la Tossicologia, l’Ergonomia, la Psicologia ecc, e di farle in qualche modo nostre. In tutte queste, necessarie alla prevenzione negli ambienti di lavoro e di vita, abbiamo creduto di poterci ritagliare alcuni aspetti particolari e, in quanto medici, di assumere una leadership sia di tipo propositivo che di sintesi. Dobbiamo però domandarci, dopo questa fase di espansione della Medicina del Lavoro, se siamo ora in grado di padroneggiarle culturalmente e, soprattutto, se siamo ancora adeguatamente at-

trezzati a svolgere la nostra parte di medici. La risposta che si può dare è che da un lato è più che mai difficile tenere il passo dell'evoluzione di quelle discipline, dall'altro, che abbiamo trascurato le conoscenze biomediche, nel frattempo aumentate in modo esponenziale. È indubbio che in questa situazione il medico del lavoro abbia perso molte delle sue originali caratteristiche di medico, cioè di un professionista che si dedica contemporaneamente alla prevenzione, alla diagnosi ed alla cura delle malattie. Infatti, abbiamo progressivamente ridotto le attività di diagnosi e cura e c'è da chiedersi quanto le misure preventive, così come sono state introdotte e vengono perseguite, richiedano effettivamente una preparazione medica.

Segni di declino sono rintracciabili anche nella nostra attività scientifica, che mostra preoccupanti "disturbi dell'alimentazione". Da un lato una sorta di bulimia per le misure, che porta ad accumulare numeri su numeri spesso di scarso significato, dall'altra un'anoressia intellettuale che impedisce di scorgere le opportunità offerte dall'evoluzione delle scienze biomediche. La maggior parte dei nostri progetti sono ripetitivi e rivolti alla ricerca di correlazioni, senza un impegno adeguato nella loro spiegazione, insomma, filatelia. Conseguentemente, la ricerca sperimentale si è affievolita perché in nome della prevenzione è forse giustificabile non porsi troppi interrogativi. Rimane però il fatto che le aspirazioni e gli interessi della nostra ricerca appaiono autoreferenziali e di conseguenza, ad esempio, l'accesso alle grandi riviste scientifiche di carattere generale dei risultati dei nostri studi sia quantomai limitato. Infine, dobbiamo anche riflettere se in molti casi la ricerca in Medicina del Lavoro sia diventata poco più di uno strumento di ricerca di mercato che fa complemento all'azione politica ed i medici del lavoro abbiano assunto una posizione di guida nelle campagne di propaganda.

Usiamo strumenti di indagine che sono inadeguati per il mutato scenario espositivo e tengono poco conto delle conoscenze recentemente acquisite nel campo biomedico. Ad esempio, nella valutazione dell'esposizione i metodi tradizionali comprendono la misura delle sostanze ambientali potenzialmente tossiche nell'aria, nell'acqua e nel cibo, oppure nei fluidi biologici tramite il monitorag-

gio biologico, oppure caratterizzando l'esposizione in termini di frequenza, durata e intensità attraverso l'anamnesi e i questionari. Però questi sistemi sono poco informativi per ciò che riguarda l'esposizione individuale e nulla ci dicono sulle dinamiche dell'esposizione. Quindi, se l'eziologia delle malattie croniche deriva dall'interazione tra fattori ambientali e genetici dovremo essere in grado di cogliere la dinamica di questo mix di fattori nell'arco di ore, giorni mesi ed anni. In tal modo si potrà correlare esposizione con risposta individuale e cogliere la relazione temporale tra esposizione e risposta biologica (23). Le tecnologie per valutare esposizioni in tal modo sono disponibili o possono rapidamente venir sviluppate (28). Analogamente, la valutazione degli effetti con gli abituali strumenti del monitoraggio biologico raramente è rivelatrice, dati gli attuali livelli di esposizione. L'analisi dei pattern genetici e metabolici con le tecniche dei microarray rappresenta la nuova frontiera della valutazione degli effetti (21) che è stata sinora quasi completamente inesplorata (8), anche se pressante è la domanda circa i possibili effetti di esposizioni relativamente modeste (26). Anche l'epidemiologia dei fattori di rischio ha apparentemente esaurito le sue potenzialità a causa dei limiti intrinseci di queste indagini (32), che neppure l'epidemiologia molecolare è in grado di superare perché non considera che la risposta a stimoli ambientali non è quasi mai monogenica o di pochi geni, bensì l'intricato risultato dell'interazione tra numerosissimi geni. Basti osservare che malgrado i notevoli sforzi in tal senso, la lista delle esposizioni ambientali e professionali cancerogene non si è significativamente allargata negli ultimi 20 anni anche se il numero di cancerogeni identificati sperimentalmente è in continua crescita.

Le conseguenze pratiche di questo evidente declino sono rappresentate, tra l'altro, dalle crescenti difficoltà di dialogare culturalmente con i colleghi nelle nostre Facoltà o più prosaicamente dai litigi corporativi con i colleghi igienisti. Ne deriva la percezione, da parte di molti, di una perdita di prestigio della Medicina del Lavoro nell'ambito delle Facoltà mediche, una materia che i colleghi di altre discipline non capiscono più cosa sia e che è diventata terra di conquista.

LA RAGIONE DEL DECLINO

Non si può capire l'ascesa o il declino di una disciplina se non a condizione di prendere in considerazione ad un tempo la storia intellettuale e la storia sociale di essa, andando dalle caratteristiche dei leader e dell'ambiente in cui hanno operato sino a certe proprietà collettive del gruppo, come la sua attrazione sociale e la capacità di avere allievi.

Molte sono le ragioni del declino accademico della nostra disciplina, alcune delle quali rientrano in quelle che in tutto il mondo cercano di spiegare il declino generale della medicina accademica (29, 31), una preoccupazione che ha innescato una campagna internazionale per rivitalizzarla su scala globale (7). Ma vi sono anche delle ragioni specifiche. La storia della Medicina del Lavoro accademica in Italia dimostra una frattura tra un passato remoto, che è stato forse unico al mondo, e il passato recente che merita qualche riflessione. I grandi Maestri della Medicina del Lavoro della prima metà del secolo scorso hanno offerto contributi fondamentali alle scienze biomediche, basti pensare, ad esempio, alla loro partecipazione alla nascita dell'immunologia (34). In questo contesto la rilevanza sociale della nostra disciplina si è accresciuta, la sua importanza accademica anche, ed i grandi Maestri hanno attirato molti allievi. Questi contributi si sono poi progressivamente ridotti per ragioni legate sia, paradossalmente, al successo pratico della disciplina che al cambio di paradigma. Nell'arco di questo ultimo trentennio ci si è progressivamente allontanati dall'ambito clinico per approdare a quello della prevenzione. Un cammino fortemente accelerato, dettato da scelte interne ed esterne alla disciplina, che ha portato all'attuale drastica riduzione delle malattie professionali classiche. Le questioni sulle quali dobbiamo ora riflettere riguardano proprio questo successo: perchè il carisma del passato non è stato trasformato in routine? Ci siamo adattati culturalmente al cambio di paradigma?

La ragione del declino credo vada appunto ricercata in questo rapido passaggio della Medicina del Lavoro da disciplina prevalentemente clinica a disciplina quasi esclusivamente preventiva, nel quale le diversità fondanti la clinica e la prevenzione non

sono state opportunamente delineate e apprezzate. Infatti, le premesse, i metodi e gli obiettivi della prevenzione e quelli della medicina clinica sono radicalmente diversi. Invece, inappropriatamente, quanto resta della clinica delle malattie professionali viene affrontato sempre più seguendo le strade proprie della prevenzione e la prevenzione attraverso quelle della clinica. Così, ad esempio, si attribuisce all'epidemiologia dei fattori di rischio il valore di una legge generale rappresentando in tal modo, impropriamente, il quasi esclusivo fondamento di una diagnosi eziologica. Viceversa, nella prevenzione, ci si avvale di strumenti della clinica la cui efficacia nel ridurre morbilità e mortalità non viene, ad esempio, sistematicamente scrutinata (13). L'Accademia non ha sufficientemente riflettuto su questo cambio di paradigma e di conseguenza ha spesso mandato messaggi confusi ai medici del lavoro che ha formato.

LE OPPORTUNITÀ

Grandi innovazioni scientifiche possono distruggere una quantità di ricerche e di ricercatori come effetto secondario, naturalmente senza perseguire la pur minima intenzione di nuocere. Si capisce quindi che le innovazioni possano non essere bene accolte e che suscitino formidabili resistenze. Però le rivoluzioni scientifiche hanno anche l'effetto di trasformare la gerarchia delle importanze: alcune cose considerate come prive d'importanza possono venir riattivate da un nuovo modo di fare scienza, e inversamente interi settori della scienza possono cadere nell'inattuale, nel superato.

Il mutato scenario offre alla nostra disciplina affascinanti opportunità di rivitalizzazione sia nella ricerca che, di conseguenza, nell'insegnamento. Basti pensare a quanto possiamo portare in dote allo studio delle più diverse malattie con i nuovi metodi ora a disposizione. Le popolazioni di esposti ed esposi, il loro confronto con popolazioni di soggetti sani e ammalati di malattie "sporadiche" (arteriosclerosi, neurodegenerazione, cancro) (19), le conoscenze accumulate su correlazioni dose-risposta per molte sostanze ed altro ancora. Ad esempio, una nuova era sembra iniziare nella ricerca sul can-

cro (33) nella quale la descrizione del cancro in termini molecolari cambia drammaticamente il modo in cui il cancro viene diagnosticato, classificato, monitorato e trattato (14, 24). Così l'eterogeneità del cancro potrebbe essere meglio compresa da sistematici profili di analisi genomica in ex esposti a cancerogeni che abbiano in comune esposizioni qualitativamente simili e quantitativamente diverse. Potremo in questo modo offrire un contributo a riscrivere l'anatomia patologica a livello molecolare, individuando "gene signatures" (10) ed esplorando le pathways che da queste vengono modulate (35, 18), ma anche sviluppare un nuovo approccio al monitoraggio biologico. Inoltre, fioriscono anche gli studi sulle associazioni tra varianti geniche e malattie (gemonewide association studies) che rappresentano il principale frutto del progetto del genoma umano (11, 17, 20, 30, 36). Queste analisi riportano le varianti di geni specifici o di ristrette regioni genomiche che sono associate con una determinata condizione clinica. Un vantaggio rispetto agli studi precedenti, sia per il livello di dettaglio che per la copertura di tutto il genoma. Se questi approcci sono stati usati selezionando i casi perchè non dovremo rivolgerci allo studio delle esposizioni (17)? E poi, queste alterazioni come si traducono in malattia e sono influenzate da esposizioni ambientali? Infine, potremo rivolgerci all'analisi dei profili di espressione dei micro RNA, che si sono rivelati fondamentali nella diagnostica e nella classificazione dei tumori (6, 9).

In uno scenario che è cambiato e che cambia è doveroso cogliere le opportunità. Nel regime di prudenza intellettuale in cui si trova la nostra disciplina è quindi necessario aver coraggio, anche se a taluni potrebbe oggi apparire come un esercizio di stupidità più che una virtù eversiva. Però la retorica della reticenza, con le sue omissioni, se portata agli esiti estremi, conduce al silenzio. Quindi il coraggio intellettuale di cui, credo, abbiamo bisogno e pur con l'ovvia propensione al rischio che comporta, assomiglia ad una paradossale provocazione: di fronte al declino delle malattie professionali abbiamo più bisogno di medicina clinica sia nella ricerca che nell'insegnamento. Non è un impossibile ritorno al passato ma un appello a partecipare a pieno titolo alla rivoluzione biomedica in atto. Abbiamo

di fronte un modo nuovo di fare medicina clinica, adeguata alle frontiere che si sono aperte con le nuove tecnologie, i nuovi farmaci, e soprattutto, con l'approccio molecolare, per cui la comunità scientifica ha già individuato nella ricerca traslazionale lo strumento necessario (3). Quindi, più che nel passato, per essere dei medici del lavoro accademici è evidente la necessità della ricerca clinica e di un aggiornamento e di una pratica clinica continui (25). Da questo deriveranno modi nuovi di diagnosi delle malattie professionali e strumenti più efficaci e razionali di prevenzione nella valutazione degli effetti.

CONCLUSIONI

Il declino della nostra disciplina in ambito accademico non è certo irreversibile, anzi, le opportunità per affrontare la biologia della complessità in medicina del lavoro ed ambientale sembrano sconfinite. Cogliendole, i vantaggi per la salute dei lavoratori ed in generale della popolazione saranno notevoli, sia nel definire il contributo dell'ambiente all'eziologia delle malattie degenerative che nell'identificare nuovi e più efficaci strumenti di prevenzione. Inoltre, una ritrovata simbiosi con le discipline biomediche porterà inevitabilmente la Medicina del Lavoro a ricoprire un ruolo di primo piano nella rivoluzione scientifica in atto dalla quale sembra al momento esclusa. In questo modo innovazione e trasformazione restituiranno certamente accresciuto il patrimonio di conoscenze che abbiamo ricevuto dai nostri Maestri e disincagliandoci dall'immobilità stagnante di idee e convinzioni non più intimamente condivise avremo adempiuto al nostro dovere non solo di accademici ma anche di uomini.

NO POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST RELEVANT TO THIS ARTICLE WAS REPORTED

BIBLIOGRAFIA

1. APOSTOLI P: Un secolo di Medicina del Lavoro in Italia: opportunità di un dibattito per il rilancio della disciplina. *Med Lav* 1999; 90: 808-812

2. BERTAZZI PA: La medicina del lavoro in Italia: 1906, 2006 e oltre. *Med Lav* 2000; *91*: 501-505
3. BIRMINGHAM K: What is translational research? *Nature Med* 2002; *8*: 467
4. BOSSY-WETZEL E, SCHWARZENBACHER R, LIPTON SA: Molecular Pathways to neurodegeneration. *Nature Med* 2004; *10*: s2-s9
5. CASTELLINO N: La Medicina del lavoro in Italia: uno sguardo al passato, qualche riflessione sul suo futuro. *Med Lav* 2002; *91*: 148-160
6. CHEN CZ: MicroRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *N Engl J Med* 2005; *353*: 1768-1771
7. CLARK J: Polishing the tarnished image of academic medicine. *Br Med J* 2004; *328*: 604
8. CORIZZATO M, SEGA R, FERRARIO M, e coll: La possibile interazione tra ambiente e fattori genetici nelle malattie lavoro-associate: il caso dell'ipertensione. *Med Lav* 2005; *96*: 467-482
9. COUZIN J: MicroRNAs make big impression in disease after disease. *Science* 2008; *319*: 1782-1784
10. COLLINS FS, GREEN ED, GUTTMACHER AE, GUYER MS: A vision for the future of genomics research. *Nature* 2003; *423*: 293-298
11. DUNCKLEY T, HUENTELMAN MJ, CRAIG DW, et al: Whole-genome analysis of sporadic amyotrophic sclerosis. *N Engl J Med* 2007; *357*: 775-788
12. EVANS WE, RELLING MV: Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature* 2004; *429*: 464-468
13. FRANCO G: Politica sanitaria e salute occupazionale: strumenti e metodi per l'assicurazione della qualità e dell'appropriatezza degli interventi. *Med Lav* 2004; *95*: 3-10
14. GOLUB TR, SLONIM DK, TAMAYO P, et al: Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science* 1999; *286*: 531-537
15. GRIECO A: Contributo alla discussione avviata da P. Apostoli "Un secolo di Medicina del Lavoro in Italia: opportunità di un dibattito per il rilancio della Disciplina". *Med Lav* 2000; *91*: 255-260
16. GRMEK MD: La rivoluzione biomedica del XX secolo. In AA.VV.: *Storia del pensiero medico occidentale. Dall'età romantica alla medicina moderna*, vol 3. Bari: Laterza, 1998: 493-522
17. HUNG RJ, MCKAY JD, GABORIEAU V, et al: A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature* 2008; *452*: 633-637
18. LAMB J, CRAWFORD ED, PECK D, et al: Using gene-expression signatures to connect small molecules, genes, and disease. *Science* 2006; *313*: 1929-1935
19. LOTTI M, NICOTERA P: Toxicology: a risky business. *Nature* 2002; *416*: 481
20. MCPHERSON R, PERTSEMLIDIS A, KAVASLAR N, et al: A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. *Science* 2007; *316*: 1488-1491
21. MERIKANGAS KR, RISCH N: Genomic priorities and public health. *Science* 2003; *302*: 599-601
22. MUTTI A: Un secolo di Medicina del Lavoro in Italia. *Med Lav* 2000; *91*: 160-166
23. NIH: Genes, Environment, and Health Initiative, <http://genesandenvironment.nih.gov/>. 2007
24. QUACKENBUSH J: Microarray analysis and tumor classification. *N Engl J Med* 2006; *354*: 2463-2472
25. RIBOLDI L: Dal passato al futuro: insegnamenti e aspettative. *La ricerca clinica nel campo delle malattie professionali. Med Lav* 2003; *94*: 54-58
26. RIETJENS IMCM, ALINK GM: Future of toxicology-Low dose toxicology and risk-benefit analysis. *Chem Res Toxicol* 2006; *19*: 978-981
27. SCHOEN FJ, COTRAN RS: The blood vessels. In Kumar, Cotran, Robbins (eds): *Robbins Basic Pathology*, 7th Ed. Saunders, 2003
28. SCHWARTZ D, COLLINS F: Environmental biology and human disease. *Science* 2007; *316*: 695-696
29. SHERIDAN DJ: Reversing the decline of academic medicine in Europe. *Lancet* 2006; *367*: 1698-1701
30. SJÖBLÖM T, JONES S, WOOD LD: The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science* 2006; *314*: 268-74
31. STEWART PM: Academic medicine: a faltering engine. *BMJ* 2002; *324*: 437-438
32. TAUBES G: Epidemiology faces its limits. *Science* 1995; *269*: 164-169
33. VARMUS H: The new era in cancer research. *Science* 2006; *312*: 1162-1165
34. VIGLIANI EC, PERNIS B: Fondamenti della teoria immunologica della patogenesi della silicosi. *Atti del XXIII Congresso Nazionale di Medicina del Lavoro*. Rimini, 1959
35. VOGELSTEIN B, KINZLER KW: Cancer genes and the pathways they control. *Nature Med* 2004; *10*: 789-99
36. WITTE JS: Multiple prostate cancer risk variants on 8q24. *Nature Gen* 2007; *39*: 579-590