

23. Novembre

Come rendere i risultati della ricerca credibili e affidabili

*When I get older losing my hair,
Many years from now.
Will you still be sending me a valentine
Birthday greetings bottle of wine.
If I'd been out till quarter to three
Would you lock the door
Will you still need me, will you still feed me,
When I'm sixty-four.
Paul Mc cartney
gt. Pepper's Lonely Hearts Club Band 1967*



Ascoltare **When I'm Sixty-Four** dei Beatles può farti ringiovanire. Questo effetto miracoloso, soprannominato **"ringiovanimento cronologico"**, è stato rivelato sulla rivista Psychological Science nel 2011.

Non era una bufala, ma avresti ragione a essere sospettoso. L'obiettivo era mostrare quanto sia facile generare prove statistiche praticamente per qualsiasi cosa, semplicemente selezionando e scegliendo metodi e dati nel modo in cui i ricercatori fanno ogni giorno. L'articolo ha suscitato scalpore tra gli psicologi ed è diventato il più citato nella storia della rivista.



L'anno successivo, lo psicologo **premio Nobel Daniel Kahneman** alimentò il fuoco con un'e-mail aperta agli psicologi sociali avvertendo di un **"disastro ferroviario"** se non avessero fatto pulizia. Ma le cose sono giunte al culmine solo l'anno scorso con la pubblicazione di un articolo su **Science** che descriveva il grande sforzo per replicare 100 esperimenti di psicologia pubblicati sulle migliori riviste. La percentuale di successo era poco più di un terzo. Si cominciò a parlare di **"crisi"** in psicologia.

In realtà, il problema si estende ben oltre la psicologia: risultati dubbi sono comuni in modo allarmante in molti campi della scienza. Ciò che è preoccupante è che sembrano essere particolarmente instabili in aree che hanno un impatto diretto sul benessere umano, quando viene utilizzata la scienza alla base nelle decisioni politiche, economiche e sanitarie quotidiane. Non c'è da stupirsi che gli informatori stiano cercando urgentemente di indagare



Spesso si pensa che la scienza sia una ricerca imparziale della verità. Ma, ovviamente, siamo tutti solo umani. E la maggior parte delle persone desidera salire sulla scala professionale. Il modo principale per farlo se sei uno scienziato è ottenere sovvenzioni e pubblicare molti articoli. Il problema è che le riviste preferiscono chiaramente le ricerche che mostrano relazioni forti e positive, ad esempio tra un particolare trattamento medico e un miglioramento della salute.

Ciò significa che i ricercatori spesso cercano di trovare questo tipo di risultati. Alcuni arrivano al punto di inventare le cose. Ma un gran numero di essi armeggia con la propria ricerca in modi che ritiene innocui, ma che possono influenzarne il risultato.

Questo armeggiare può assumere molte forme. Dai un'occhiata ai risultati e interrompi un esperimento quando mostra ciò che ti aspettavi. Elimini dati che non si adattano alla tua ipotesi: qualcosa potrebbe essere sbagliato in quei risultati, pensi. Oppure esegui diversi tipi di analisi statistiche e finisci per utilizzare quella che mostra l'effetto più forte.



"Può essere molto difficile anche solo immaginare che i pregiudizi possano entrare nel tuo ragionamento", afferma lo psicologo **Brian Nosek** dell'*Università della Virginia* che ha guidato il team nel tentativo di replicare 100 studi di psicologia. Prendi la tendenza a esaminare i risultati che non si adattano alle tue previsioni con maggiore attenzione rispetto a quelli che lo fanno. Questo "armeggiare" può assumere molte forme: *dai un'occhiata ai risultati e interrompi un esperimento quando mostra ciò che ti aspettavi. Elimini dati che non si adattano alla tua ipotesi: qualcosa potrebbe essere sbagliato in quei risultati, pensi. Oppure esegui diversi tipi di analisi statistiche e finisci per utilizzare quella che mostra l'effetto più forte*



"Non esiste alcun motivo nefasto", afferma **Roger Peng** della *Johns Hopkins University*. È naturale supporre che questi risultati siano probabilmente "sbagliati".

Si potrebbe pensare che le riviste, che convincono colleghi dello stesso campo scientifico a recensire articoli, farebbero tesoro di tali pratiche. Ma, secondo i critici, il sistema non è all'altezza del compito. Per prima cosa, la maggior parte delle riviste non chiede ai ricercatori di far loro fare un giro nel loro salumificio statistico. *"La stragrande maggioranza non richiede che si rendano disponibili dati oltre a una breve descrizione dei metodi",* afferma Peng. Anche i revisori paritari di solito non vedono i dati e i metodi completi. E anche se lo facessero, potrebbero non avere il tempo, la capacità o la voglia di controllarli. L'arbitraggio non è retribuito ed è anonimo, quindi non prevede alcuna ricompensa né riconoscimento.

Tutto ciò aiuta a spiegare perché così tanti studi non reggono quando altri cercano di replicarli. Ma ciò non spiega perché la psicologia in particolare si trova ad affrontare una "crisi" in questo momento. Non c'è niente di nuovo nel fatto che i ricercatori siano inconsciamente impegnati a dimostrare le proprie teorie, o che le riviste favoriscano la ricerca da prima pagina. Certo, la pressione sui ricercatori affinché pubblichino è sempre maggiore, tuttavia, ciò che è veramente nuovo è l'esame accurato che viene dato ai risultati pubblicati.

Tradizionalmente, una volta pubblicati i risultati, questi tendono a non essere controllati. *“Il sistema attuale non premia la replicazione, spesso addirittura penalizza le persone che vogliono replicare rigorosamente il lavoro precedente”*



ha scritto lo statistico **John Ioannidis** della *Stanford University* in un recente articolo intitolato *“Come rendere vere le ricerche più pubblicate”*. I sostenitori di una nuova disciplina chiamata **metascienza** (la scienza della scienza) mirano a cambiare la situazione, e Ioannidis è all'avanguardia .

Forse finora la psicologia ha sostenuto il peso della controversia, ma Ioannidis sostiene da tempo che il problema è diffuso. Nel 2005, affermò che metodi approssimativi potrebbero significare che più della metà di tutti i risultati scientifici pubblicati sono imperfetti . Alcuni campi di ricerca, però, sono meno sensibili di altri. In astronomia, chimica e fisica, ad esempio, ***“le persone hanno una tradizione molto forte nella condivisione dei dati e nell'utilizzo di database comuni come grandi telescopi o esperimenti fisici ad alta energia”***, afferma Ioannidis. ***“Sono molto cauti nel fare affermazioni che alla fine verranno confutate”***. ***Ma nei campi in cui tali controlli ed equilibri sono assenti, i risultati irriproducibili sono diffusi.***



Prendiamo il caso del ricercatore sul cancro **Anil Potti** quando era alla *Duke University di Durham, nella Carolina del Nord*. Nel 2006, il personale **dell'MD Anderson Cancer Center di Houston**, in Texas, voleva studiare trattamenti basati sul lavoro pubblicato da Potti sull'espressione genetica.

Prima di proseguire, hanno chiesto ai loro colleghi, i biostatistici Keith Baggerly e Kevin Coombes, di esaminare i risultati. I loro sforzi dimostrano quanto possa essere difficile per i revisori peer individuare gli errori. Ci sono volute quasi 2000 ore per districare i dati e rivelare un catalogo di errori.

Successivamente si scoprì che **Potti** aveva falsificato i dati , ma nel frattempo sulla base delle sue ricerche **erano stati avviati tre studi clinici.**

Sono sempre più evidenti le prove che la ricerca medica è particolarmente incline all'irriproducibilità.



Nel 2012, **Glenn Begley**, biotecnologico, ha dimostrato che solo l'**11%** degli studi preclinici sul cancro provenienti dal percorso accademico da lui campionato erano replicabili. Un altro studio stima che la ricerca preclinica irriproducibile costa **28 miliardi di dollari all'anno e rallenta lo sviluppo di farmaci salvavita**. *"La verità è che tutti sapevano che questo era un problema", afferma Begley. "Nessuno sapeva veramente la portata del problema." la punta dell'iceberg.*



Una ricerca pubblicata lo scorso anno da **Megan Head** della *Australian National University di Canberra* e dai suoi colleghi ha dimostrato che le statistiche dubbie sono diffuse nelle scienze biologiche. Hanno analizzato i risultati di un'ampia gamma di discipline scientifiche per cercare prove del **"p-hacking"** raccogliendo o selezionando dati o analisi statistiche fino a quando i risultati non significativi diventano significativi. Hanno scoperto che è particolarmente comune nelle scienze biologiche. *"Molti biologi si dedicano alla biologia perché non vogliono fare matematica, e poi rimangono scioccati quando scoprono che devono fare statistica", dice Head.*

Ma anche i matematici commettono errori.



Nel 2010, gli economisti **Carmen Reinhart e Kenneth Rogoff** dell'Università di Harvard hanno pubblicato una ricerca che mostrava che quando il debito di un paese supera il **90% del PIL** si verifica un crollo associato nella crescita economica. Il documento, apparso in un'edizione non sottoposta a peer review dell'American Economic Review, è stato utilizzato dai politici del Regno Unito e degli Stati Uniti per giustificare le politiche di austerità. Tuttavia, tre anni dopo, quando



Thomas Herndon, uno studente laureato presso l'Università del Massachusetts, Amherst, cercò di replicare i risultati, si trovò nei guai. **Reinhart e Rogoff** avevano commesso diversi errori, incluso un errore di codifica nel loro foglio di calcolo. Secondo i critici, l'effetto osservato era stato in gran parte un miraggio. Tuttavia, ha avuto un impatto importante sul dibattito politico pubblico.

Considerando quanto può essere influente un documento imperfetto, non c'è da meravigliarsi che le persone siano in armi. Una preoccupazione ovvia è che ciò potrebbe minare la fiducia del pubblico nella scienza stessa.



“Potrebbe trasformarsi molto rapidamente in un'ondata di sfiducia del tipo che troviamo associata al cambiamento climatico”, afferma lo psicologo **Nicholas Humphrey** della **London School of Economics**. Tracciando un'analogia con il collasso finanziario globale del 2008, la chiama *“scienza dei mutui subprime”*. *“Dopo la disgrazia dei banchieri, la scienza non deve essere la prossima”,* ha scritto all'inizio di quest'anno.

Quindi cosa si può fare? C'è già stata una risposta rapida in un'area di ricerca in cui risultati irripetibili possono avere conseguenze di vita o di morte. Dal 2005, un gruppo di importanti riviste mediche ha richiesto ai ricercatori di registrare pubblicamente gli studi clinici e i metodi che intendono utilizzare, prima di reclutare pazienti **Ioannidis** propone che circa la metà di tutti gli studi clinici oggi siano preregistrati, riducendo notevolmente la possibilità di un lavoro imperfetto.

Anche gli psicologi hanno preso in mano la situazione. Nel 2011, gli autori dello studio **When I'm Sixty-Four** (Joseph Simmons e Uri Simonsohn dell'Università della Pennsylvania e Leif Nelson dell'Università della California, Berkeley) hanno incontrato **Eric Eich**, il nuovo redattore di **Psychological Science**, per discutere i problemi che la loro disciplina deve affrontare.



"Mi ha davvero aperto gli occhi", dice Eich. "C'erano molte cose che erano sostanzialmente rotte."

Nel gennaio 2014, la rivista ha iniziato a porre ai ricercatori più domande sui loro metodi e a dare loro più spazio per spiegarli. Ha inoltre introdotto un "nudge" per premiare le buone pratiche esponendo badge sui documenti per riconoscere coloro che hanno reso disponibili dati e metodi o hanno pre-registrato il proprio studio. Il risultato? Le proposte sono cadute da un dirupo. *"Pensavo di aver rotto quel maledetto diario",* dice Eich.

Tuttavia, dopo cinque mesi, i tassi di presentazione sono tornati alla normalità e ora circa il **40%** dei nuovi articoli di scienze psicologiche hanno dati aperti, rispetto al **3%** prima dell'introduzione dei badge.

Ora l'idea è in fase di realizzazione. L'anno scorso, **Nosek** e i suoi colleghi hanno elaborato delle linee guida che le riviste potrebbero seguire per aumentare la trasparenza e la riproducibilità. Da allora questi sono stati approvati dal **National Institutes of Health degli Stati Uniti** e adottati da più di 500 riviste, tra cui *Science*, e 50 organizzazioni.

Nel frattempo, il **Center for Open Science**, co-fondato da **Nosek**, ha creato una piattaforma online gratuita, **Open Science Framework**, dove i ricercatori possono registrare studi e visualizzare tutti i loro dati e metodi. In modo più radicale, ci sono state richieste di sostituire i revisori tra pari con esperti retribuiti, specialisti accreditati nell'analisi della ricerca.

Anche le università potrebbero aderire al movimento. **Ioannidis** e altri stanno lavorando per creare una **"coalizione di leader universitari"** per affrontare il problema. *"Le università sono i guardiani della promozione e del mandato", afferma. "Spero che ci muoveremo presto su questo fronte". Una soluzione ovvia è quella di smettere di premiare gli scienziati sulla base di quanto*

hanno pubblicato e di considerare la qualità e non la quantità quando si effettuano promozioni accademiche.

In definitiva, potrebbe essere necessario creare nuovi modi per determinare quali studi siano validi. Lavorando con il team di Nosek, **il Science Prediction Market Project** ha chiesto agli psicologi di scommettere su quali studi avrebbero resistito e quali no.



“Si è scoperto che il mercato si è comportato abbastanza bene nel prevedere l’esito delle repliche”, afferma **Anna Dreber Almenberg della Stockholm School of Economics in Svezia**, che guida il progetto. Un approccio di questo tipo potrebbe essere sfruttato per identificare risultati incerti prima che vengano accettati per la pubblicazione. Siamo ancora agli inizi, ma Dreber Almenberg afferma ***che i mercati di previsione “potrebbero essere interessanti su cui riflettere di più”.***

Nel frattempo, i progetti di replica stanno guadagnando popolarità. I gruppi stanno ora esaminando **la ricerca sul cancro** e l’economia sperimentale.



Un membro del gruppo economico, **Colin Camerer** del California Institute of Technology di Pasadena, afferma che il progetto, che ha pubblicato i risultati di uno studio pilota a marzo, è stato accolto con entusiasmo. ***“La gente ci ha inviato e-mail dicendoci: se fai di più, ti aiuteremo”, dice.***

“Ci vorranno anni per risolversi”, dice Eich. “Ma si spera che alla fine si ottenga una scienza più replicabile e di alta qualità”. Dato che finanziamo la ricerca accademica attraverso le nostre tasse e facciamo affidamento su di essa per migliorare le nostre vite, ciò sarà positivo per tutti.

GIULIA

Giulia 65 anni affetta da **ipertensione** presenta un soffio sistolico da eiezione.

Un **ecocardiogramma transtoracico** rivela una **valvola aortica bicuspid e un'aorta ascendente dilatata**.

Una TC toracica mostra che l'aorta ascendente ha **un diametro di 5,6 cm** (riferimento <3,5 cm).

Quale dei seguenti approcci gestionali è più appropriato per questo paziente?

- » **1- Monitoraggio annuale con ecocardiografia transesofagea**
- » **2-Terapia con beta-bloccanti e osservazione continua**
- » **3-Riparazione endovascolare**
- » **4-Monitoraggio annuale con TC del torace**
- » **5-Riparazione chirurgica**

Letture consigliate

Verma R, Cohen G, Colbert J, Fedak PWM. **Bicuspid aortic valve associated aortopathy: 2022 guideline update**. Curr Opin Cardiol. 2023 Mar 1;38(2):61-67.
Royal College of Surgeons in Irlanda, Dublino, Irlanda.

La malattia della valvola aortica bicuspid (BAV) è osservata nell'1-2% della popolazione generale. Oltre alle complicanze legate alla valvola (come la stenosi aortica e il rigurgito aortico), gli individui affetti da BAV spesso sviluppano una dilatazione dell'aorta prossimale (radice aortica e aorta ascendente), una condizione chiamata aortopatia BAV. Lo sviluppo dell'aortopatia BAV può verificarsi indipendentemente da alterazioni valvolari e può portare alla formazione di aneurismi, dissezione aortica o rottura aortica. **Questa revisione** mira ad aggiornare il medico con un approccio al processo decisionale sull'aortopatia BAV in linea con le raccomandazioni delle linee guida dell'American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) del 2022.

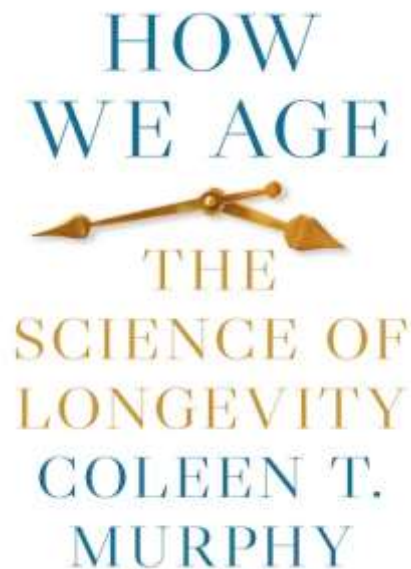
Le linee guida ACC/AHA 2022 forniscono un approccio moderno e completo alla diagnosi e al trattamento delle patologie aortiche. Esaminiamo le soglie per la sostituzione della radice aortica e/o dell'aorta ascendente insieme alle raccomandazioni sulla forza e sul livello di evidenza. Esaminiamo anche le varie raccomandazioni di Classe 2A e 2B per un intervento precoce, che sottolineano l'importanza di chirurghi esperti e di team aortici multidisciplinari (MAT). L'aortopatia BAV è un problema clinico comune ed eterogeneo. **Il processo decisionale sulla tempistica dell'intervento richiede un approccio personalizzato basato sulle dimensioni dell'aorta, sulla funzione della valvola, sul tasso di crescita, sulla storia familiare, sui fattori del paziente e sull'esperienza chirurgica nell'ambito dei MAT.**

Come invecchiamo:

la scienza della longevità

Coleen T Murphy

In che modo le recenti scoperte nella ricerca sulla longevità offrono indizi sull'invecchiamento umano



Tutti noi vorremmo vivere più a lungo o rallentare gli effetti debilitanti dell'età. In *How We Age*, Coleen Murphy mostra come le recenti ricerche sulla longevità e l'invecchiamento potrebbero avvicinarci a questo obiettivo. Murphy, uno dei principali studiosi dell'invecchiamento, spiega che lo studio di sistemi modello, in particolare di animali invertebrati semplici, combinato con le scoperte nei metodi genomici, ha permesso agli scienziati di sondare i meccanismi molecolari della longevità e dell'invecchiamento. Comprendere le regole biologiche fondamentali che governano l'invecchiamento nei sistemi modello fornisce indizi su come potremmo rallentare l'invecchiamento umano, il che potrebbe portare a nuove terapie e trattamenti per le malattie legate all'età. Tra gli altri vividi esempi, Murphy descrive una ricerca che mostra come la modifica di un singolo gene nel verme nematode *C. elegans* ne raddoppi la durata della vita, allungando non solo la fine della vita ma anche la parte giovane e sana della vita. Basandosi sul lavoro svolto nel suo laboratorio e su altre ricerche recenti, Murphy racconta la storia e lo stato attuale del campo, spiegando i legami della longevità con la riproduzione e l'accoppiamento, le funzioni sensoriali e cognitive, le eredità dei nostri antenati e il microbioma intestinale. Scritto con chiarezza e arguzia, *How We Age* fornisce una guida scientifica: cosa sappiamo sull'invecchiamento, come sappiamo ciò che sappiamo e cosa possiamo fare con questa nuova conoscenza.



Coleen T Murphy Professore di Biologia Molecolare e del Lewis-Sigler Institute for Integrative Genomics. Direttore, Lewis-Sigler Institute for Integrative Genomics; Direttore dei Laboratori Paul F. Glenn per la ricerca sull'invecchiamento