

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL MOLISE



INAUGURAZIONE ANNO ACCADEMICO 2009-2010

Maurizio Tagliatela

*La farmacologia nel terzo millennio:
pericoli, sfide ed opportunità*

Campobasso 5 ottobre 2009

In copertina:

Modello molecolare d'interazione tra un farmaco antiepilettico (in verde) ed il suo sito recettoriale al livello del canale del potassio $K_v7.2$.

Immagine realizzata dai dottori Paolo Ambrosino e Mariavirginia Soldovieri

Gentile ospite Prof. Casavola, Magnifico Rettore Prof. Cannata, Magnifici Rettori delle Università italiane e loro Delegati, Autorità tutte, cari Colleghi, cari Studenti, Signore e Signori, sono molto grato al Rettore ed al Senato Accademico per l'onore che mi hanno riservato invitandomi a tenere la prolusione all'inaugurazione dell'Anno Accademico 2009/10 presso il nostro Ateneo del Molise.

Data l'eccezionalità della circostanza, mi sono permesso di scegliere un argomento ambizioso e di ampio respiro, nella speranza di abbracciare problematiche talora eterogenee e non tutte immediatamente riconducibili alla Farmacologia. Ciò dal momento che è innegabile che i farmaci siano un bene di inestimabile valore per l'individuo e la società, e le problematiche sollevate dalle modifiche epocali connesse alle nuove tecnologie di identificazione, sperimentazione, ed utilizzo dei farmaci siano oggi indissolubilmente legate a quelle introdotte dalle transizioni storiche occorrenti nei settori dell'economia, della comunicazione e delle politiche sociali.

Il contributo della farmacologia al progresso della medicina moderna è indubitabile, come anche testimoniato dall'elevato numero di farmacologi insigniti con il Premio Nobel (Fig. 1), e dalla riduzione della mortalità da diverse patologie (Fig. 2). L'influenza del progresso farmacologico sulla nostra storia recente è paradigmaticamente descritta da Howard Bruenn, cardiologo (insieme a James Edgar Paullin) di Franklin Delano Roosevelt, in alcune sue riflessioni sui problemi respiratori, sull'eccessiva stanchezza ed sulle intense cefalee derivanti dall'ipertensione di grado elevato scarsamente controllata che affliggeva il Presidente americano durante la Conferenza di Yalta nel 1945, allorquando scrisse: "Mi sono spesso chiesto quale sarebbe stato il corso della storia se fossero stati disponibili i metodi moderni di controllo dell'ipertensione" (1) (Fig. 3). Il 32° Presidente degli Stati Uniti morì due mesi dopo per un infarto cerebrale; si noti come all'epoca non fosse disponibile alcuno dei rimedi attualmente utilizzati per il controllo pressorio.

Ma non credo di dovervi convincere ulteriormente dell'utilità dei farmaci, e preferisco entrare subito nel tema della prolusione, iniziando dai pericoli che la farmacologia attuale si trova a dover fronteggiare.

PERICOLI

Nell'editoriale di lancio della rivista Nature Reviews in Drug Discovery del 2002 (2) i temi che mi accingo ad affrontare venivano introdotti in maniera lapidaria e senza mezzi termini:

“Nonostante l'eccitazione che accompagna ogni nuova ondata di innovazione tecnica, ... la verità fondamentale è che le compagnie farmaceutiche non stiano producendo farmaci ad una velocità maggiore che nel passato. Nonostante i notevolissimi aumenti di spese in Ricerca e Sviluppo, le 20 maggiori compagnie farmaceutiche sono in grado di portare sul mercato solo circa 20 molecole all'anno, un numero molto inferiore alle 4-5 molecole per Azienda che, secondo gli analisti, sarebbero necessarie per coprire tali costi. Sono dunque troppo elevate le nostre aspettative o esiste qualcosa di fondamentale sbagliato?”

Sette anni sono passati da allora, e tale apparentemente desolante scenario sembra non essere diverso (Fig. 4). Ma per comprendere i perché di tale discrasia, è opportuno ricordare che la scoperta e lo sviluppo di nuovi farmaci è una delle aree di studio più complesse, sia in ambito accademico che industriale. Le capacità innovative di diverse discipline e l'utilizzo di tecnologie complementari sono essenziali per risolvere le problematiche poste dall'analisi dei meccanismi d'azione molecolari fino alle fasi finali dello sviluppo clinico.

Infatti, allo stato attuale e nelle sue linee più generali, lo sviluppo di un farmaco (dalla sua identificazione/progettazione alla sua entrata sul mercato) è un processo lento (oggi è di circa 16 anni, a fronte di una copertura brevettuale intorno ai 20 anni) (Fig. 5), e costoso (il costo medio era intorno ai 350 Milioni di dollari US nel 1990, per raggiungere valori di oltre 1000 Milioni nel 2002) (Fig. 6). Inoltre, esso è intrinsecamente inefficiente: si calcola che la percentuale di logoramento (“attrition rate”), ovvero il rapporto tra le molecole entrate in sviluppo pre-clinico e quelle poi introdotte sul mercato, che era pari a 1,31% nel 1995, si sia abbassata intorno allo 0.36% nel 2001. Se poi consideriamo che, mediamente, 1 molecola su 20 tra quelle studiate inizialmente entra in fase preclinica di sperimentazione, tale valore risulta essere intorno allo 0.01% (1:10.000) (Fig. 7) (3).

La ricerca di un farmaco nuovo da introdurre sul mercato è pertanto un'avventura ad alto rischio.

Le principali cause di tale elevata probabilità d'insuccesso sono:

L'inadeguata distribuzione di quantità sufficienti del farmaco alla sua sede d'azione. Si pensi, ad esempio, alle difficoltà a veicolare i farmaci a livello del Sistema Nervoso Centrale (SNC), dell'osso, o dell'occhio. Tali difficoltà farmacocinetiche (ovvero connesse al destino del farmaco nel nostro organismo) rappresentavano circa il 40% di tutte le cause di insuccesso, soprattutto a seguito

dell'introduzione nell'industria farmaceutica dei saggi di screening ad alta efficienza, che spesso identificavano farmaci con proprietà fisico-chimiche sub-ottimali. Nel settore delle Neuroscienze, sono stati oggi introdotti nuovi strumenti di valutazione delle proprietà di penetrazione intracerebrale delle sostanze, che utilizzano colture in vitro di cellule endoteliali e gliali umane (Fig. 8); la predittività di tali modelli è elevata, ed i risultati da essi ottenuti si correlano adeguatamente con quelli derivanti da studi in vivo (mediante tomografia ad emissione di positroni o PET) (4). L'utilizzo precoce durante lo sviluppo farmaceutico di modelli analoghi a quello descritto ha consentito una riduzione drastica delle cause farmacocinetiche di insuccesso.

La tossicità intrinseca del farmaco. La parola greca *pharmakon* (φάρμακον), significa rimedio magico, incantesimo, ma anche veleno (è questione di dosi!). Sebbene la definizione corrente identifichi il farmaco come una sostanza dotata di virtù terapeutiche, l'azione terapeutica di molti farmaci è spesso possibile solo al prezzo di un certo grado di tossicità, fino alla comparsa di quelle che vengono definite come reazioni avverse a farmaci (*adverse drug reactions* o *ADRs*). Al giorno d'oggi, la tossicità è la causa principale di logoramento nel mercato farmaceutico; inoltre, essa è un'importante causa dell'applicazione di restrizioni d'uso, fino al ritiro di farmaci dal mercato (5) (Fig. 9). Le manifestazioni più frequenti di tale tossicità sono riassunte nella Fig. 10. In alcuni casi, la tossicità è inevitabile, in quanto direttamente collegata all'azione farmacologica primaria, ovvero quella responsabile della risposta terapeutica. In tali casi, come nella tossicità sul prodotto del concepimento da parte di farmaci antipertensivi appartenenti alla classe degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, l'unico rimedio è la limitazione dell'utilizzo durante fasi specifiche della gravidanza. In casi più frequenti, invece, la tossicità consegue ad azioni su bersagli molecolari diversi da quelli responsabili dell'azione terapeutica primaria. Ad esempio (Fig. 11), la terfenadina, una molecola utilizzata per il trattamento delle reazioni allergiche in quanto antagonista dei recettori per l'istamina (uno dei principali mediatori dell'allergia) è risultata responsabile di gravi effetti collaterali a livello cardiaco, fino alla fibrillazione e morte improvvisa, per un'interferenza con i normali meccanismi di regolazione della genesi e conduzione dell'impulso elettrico del cuore; tale forma di tossicità è oggi motivo di grande preoccupazione in ambito farmaceutico. Per questo grave seppur rarissimo effetto collaterale, peraltro provocato da una molecola utilizzata per affezioni relativamente banali, il farmaco (all'epoca uno dei 5 più venduti al mondo) venne ritirato dal mercato circa 10 anni orsono. Una terza classe di azioni tossiche sono imputabili ad azioni correlate alle proprietà chimico-fisiche della molecola, più che alla sua interazione con specifici bersagli. È questo il caso dell'accumulo di fosfolipidi nelle membrane biologiche (fosfolipidiosi); la fluoxetina, un antidepressivo meglio conosciuto con il nome commerciale di Prozac causa fosfolipidiosi negli epatociti di ratto (ma non nell'uomo, fortunatamente!), e tale evenienza bloccò lo sviluppo

iniziale di quella che sarebbe poi diventata una delle molecole più innovative degli ultimi 30 anni (un *blockbuster*, per dirla con gli anglosassoni).

La scarsa efficacia terapeutica conseguente alla modulazione dello specifico processo biochimico. Viene comunemente stimato che i farmaci più frequentemente utilizzati riconoscano come bersaglio meno di 500 molecole, rappresentate per la maggior parte da enzimi, canali ionici, recettori, ed acidi nucleici (6) (Fig. 12). Dal momento che il genoma umano contiene circa 30-40.000 geni, e che i prodotti proteici di almeno 5.000 di questi sono considerati bersagli molecolari, utilizzabili a fini farmacologici, è evidente come siano attualmente sotto-esplorati la maggioranza dei potenziali meccanismi. L'ampliamento delle conoscenze sulla funzione di molti di questi geni e su come questi partecipino alla regolazione di complesse funzioni omeostatiche consentirà di esplorare nuove strategie d'approccio terapeutico.

Ho volutamente introdotto le insidie che la farmacologia è costretta ad affrontare da un angolo squisitamente tecnico; tuttavia, non è possibile non menzionarne altre, derivanti più da problematiche sociologiche che farmacologiche.

Tra questi, i rischi connessi all'abbandono della medicina ufficiale a favore delle cosiddette terapie mediche alternative o non-convenzionali. Le recenti preoccupazioni espresse in tal senso dall'Istituto Superiore di Sanità e dalla Società Italiana di Farmacologia dovrebbero invitarci ad una riflessione pacata sugli errori della medicina "allopatrica", più che fomentare la querelle mai sopita sull'efficacia dell'omeopatia come sovrapponibile o meno a quella del placebo (7).

O come non ricordare le continue notizie che vengono dal mondo dello sport relativamente a casi di doping farmacologico con molecole di sempre maggiore complessità; si pensi, oltre ai classici anabolizzanti steroidei ed agli ormoni a struttura proteica, anche agli attivatori o ai potenziatori del promotore dell'eritropoietina, o alla pressione per il miglioramento della prestazione utilizzando le recenti nozioni sul controllo genetico della funzione cardiaca e muscolo-scheletrica (il cosiddetto doping genetico). Tutto ciò in spregio alle comuni regole di lealtà sportiva e di protezione della salute degli atleti; non vorremmo che le recenti acquisizioni sull'utilità dell'attività motoria nella prevenzione e nel trattamento di alcune delle più comuni patologie quali il diabete, l'ipertensione e altre malattie cardio-respiratorie, l'obesità, l'osteoporosi e l'artrite (uno stimolo ad utilizzare "pillole d'esercizio") venissero travisate nell'esortazione a procurarsi l'"esercizio in pillole"!

Infine, è sotto gli occhi di tutti l'enorme peso economico e responsabilità sociale che la nostra comunità sopporta per la prevenzione, il trattamento, ed il recupero dei soggetti tossicodipendenti, non solo ai classici farmaci d'abuso, ma anche a

sostanze cosiddette “ricreazionali” di non minore pericolosità come l’alcool e la nicotina. Un’eccessiva medicalizzazione della salute e del benessere, unitamente a fattori di disagio su base ambientale e (forse) genetica, contribuiscono a tale devastante fenomeno che, purtroppo, non sembra mostrare segni di declino.

Se queste considerazioni potrebbero aver provocato sconforto, sopprimendo le vostre aree cerebrali deputate al mantenimento di livelli adeguati di monoamine, vorrei però riattivarle affrontando quelle che sembrano essere le sfide (e le strategie di intervento intraprese per vincerle) con le quali la farmacologia nel suo complesso dovrà confrontarsi negli anni a venire.

SFIDE

Le problematiche enunciate pongono alcuni evidenti interrogativi.

Sostenibilità economica del sistema. Come visto precedentemente, la lunga durata degli studi pre-registrativi, unitamente alla scadenza brevettuale di molti dei farmaci più ampiamente utilizzati con la conseguente introduzione dei farmaci generici, genera un’intrinseca riduzione dei profitti (Fig. 13); ciò non può non riflettersi nel costo dei farmaci, tenuto anche presente come il farmaceutico sia il settore con maggiore rapporto tra investimenti per ricerca e sviluppo e vendite nette (Fig. 14). Inoltre, i farmaci assumono sempre più un ruolo “preventivo”; basti pensare all’uso degli anti-ipertensivi nello scompenso cardiaco o delle statine nel danno aterosclerotico. La domanda di salute aumenta, e settori sempre più ampi della popolazione hanno accesso a strategie di trattamento complesse e costose. La sfida è dunque: “Che proporzione del nostro Prodotto Interno Lordo siamo disposti a spendere per allungare e migliorare la qualità delle nostre vite?” (8).

Si pone dunque il problema fondamentale del costo della spesa farmaceutica; in Europa, dove tutti i cittadini hanno accesso alle cure sanitarie in funzione solo della loro esigenza medica e non del loro status professionale o assicurativo, lo Stato, che rappresenta il principale elemento pagante, ha un enorme potere negoziale nello stabilire i prezzi dei nuovi farmaci e la loro ammissibilità al rimborso. Le strategie perseguite dalle Autorità Sanitarie vanno dunque nella direzione dei ribassi imposti, dei tetti di spesa, e dei prezzi di riferimento. Inoltre, si stanno sempre più giustamente diffondendo misure che legano la rimborsabilità del farmaco alla sua efficacia terapeutica e linee-guida che impongono al clinico l’utilizzo di trattamenti che massimizzano il rapporto costo/efficacia. In un mercato futuro nel quale un numero ristretto di farmaci *blockbusters* saranno rimpiazzati da un ampio numero di medicine personalizzate, risulterà determinante mantenere un adeguato ritorno economico alle aziende per evitare di perderne la spinta innovativa, contemporaneamente salvaguardando il diritto del paziente all’accesso a farmaci con forte impatto sulla salute. La sfida fondamentale sarà, per il nostro sistema

sanitario, spingere nella direzione dell'efficienza e della trasparenza, coinvolgendo i medici in decisioni regolative che oggi essi troppo spesso percepiscono come un'imposizione ed una limitazione della libertà di cura.

Bilanciamento tra rapido accesso al mercato e ottenimento di dati adeguati sul rapporto rischio/beneficio del farmaco. Oltre alla loro limitata efficacia, l'attenzione crescente sulla tollerabilità dei farmaci (*primum non nocere!*) ha posto le autorità sanitarie in una posizione di incertezza tra fattori che tenderebbero ad allungare i tempi registrativi (pressioni dei prescrittori, dei pazienti, e degli organi di informazione per ottenere dati precisi sulla tollerabilità), ed altri che li indurrebbero a ridurli (l'industria, gruppi di pazienti con malattie rare, nuove esigenze sanitarie) (Fig. 15). Anche in questo, esistono notevoli opportunità perché la ricerca nel settore fornisca risposte adeguate. Tra queste:

- Rendere disponibili modelli cellulari ed animali predittivi di tossicità; molti di questi sono ampiamente disponibili. Ad esempio, la cardiotoxicità su base aritmogena dei farmaci è oggi largamente individuabile precocemente sulla base di modelli preclinici dotati di un eccellente grado di predittività (9, 10).
- La necessità di conoscere in tempi brevi la potenziale efficacia di un farmaco è particolarmente pressante in ambito oncologico; nel 2006, l'FDA (l'Agenzia regolatoria dei farmaci e degli alimenti statunitense) ha consentito di condurre dei trial clinici somministrando dosi sub-terapeutiche (microdosi) di farmaco a piccole popolazioni di pazienti (10-15) per brevi periodi, al fine non già di anticiparne l'efficacia clinica, ma di valutarne le modifiche molecolari attese. Sebbene tale percorso "preferenziale", definito di Fase 0, non sia immune da dubbi di carattere bioetico (11), è possibile immaginare che questo acceleri in misura significativa lo sviluppo farmaceutico.
- La risposta ai farmaci è intrinsecamente variabile (Fig. 16). Identificare precocemente le sottopopolazioni di pazienti sensibili ed escludere quelle che non riceverebbero beneficio o che manifesterebbero un'inaccettabile tossicità è una delle sfide più attuali. L'identificazione dei determinanti genetici individuali (farmacogenomica) e di come questi interagiscano con i fattori ambientali e patologici nel determinismo della risposta ai farmaci, sembra fornire una risposta almeno parziale a questa esigenza. Inoltre, si moltiplicano sempre più le restrizioni d'uso di farmaci a popolazioni specifiche di pazienti con documentata espressione del bersaglio molecolare del farmaco (ad esempio, l'espressione del recettore CCR5 nei linfociti di pazienti affetti da AIDS candidati all'uso di farmaci ad attività antagonista di tale recettore). La ricerca di biomarcatori affidabili da utilizzare come predittori della sensibilità e/o tossicità ad un farmaco sta diventando una delle aree di ricerca più affascinante e promettente.

Esigenze terapeutiche emergenti. Soprattutto nei paesi industrializzati, le Neuroscienze sono tra gli ambiti in cui la domanda terapeutica è maggiore, a causa della maggiore aspettativa di vita e della carenza di farmaci disponibili per il trattamento di patologie ad elevato impatto socio-sanitario (Fig. 17). In tale ambito, le principali sfide da affrontare sono:

- La scarsa efficacia farmaci anti-demenza;
- La perdita di attività dei farmaci anti-parkinsoniani con gli anni;
- L'assenza di trattamenti che intervengano sui meccanismi molecolari alla base dell'ischemia cerebrale o di altre malattie neurodegenerative e neuroinfiammatorie (quali la sclerosi laterale amiotrofica, la malattia di Huntington, la sclerosi multipla, e molte altre);
- La non adeguatezza delle terapie correnti. Ad esempio, viene stimato che circa il 25% dei soggetti affetti da epilessia non riceva un trattamento adeguato o sia resistente ai trattamenti disponibili.

Farmaci e malattie rare e neglette. Un ulteriore ambito pressante è rappresentato dalle malattie rare, ovvero quelle con incidenza inferiore a 5 casi per 10.000 abitanti. Si calcola che più di 55 milioni di soggetti soffrano di una malattia rara in USA ed in Europa. In tale settore, la ricerca farmacologica non trova “sponsors” industriali capaci di sostenere i costi elevati per la ricerca e lo sviluppo di farmaci ad interesse economico marginale. L'individuazione di tali farmaci come “**orfani**” garantisce agli sponsors e all'industria farmaceutica un'ampia serie di incentivi, quali: 1. L'esclusività di mercato; 2. L'assistenza per l'elaborazione dei protocolli; 3. L'accesso alla più rapida procedura di autorizzazione all'immissione in commercio; 4. La riduzione delle quote di pagamento; 5. Una ricerca finalizzata finanziata dall'UE. Dal 2000, anno in cui è stata introdotta la normativa comunitaria europea sui medicinali orfani, sono state presentate oltre 500 domande per ottenere la designazione di “farmaco orfano”. Questo ha consentito a più di 300 farmaci, per lo più prodotti da piccole e medie aziende ad alto contenuto innovativo, di iniziare la sperimentazione clinica, ed a 45 nuovi farmaci ad ottenere l'autorizzazione alla commercializzazione (Fig. 18). Nonostante questi motivi di soddisfazione, è purtroppo evidente il ritardo nel settore dal nostro paese (12).

Contrariamente alle malattie rare, esistono invece “**malattie neglette**”, come la malaria e la tubercolosi che, pur affliggendo circa un miliardo di persone nei paesi non industrializzati, quali l'Africa, il Sud America e l'Asia, non ricevono la necessaria attenzione. Nell'ultimo decennio, sono state create delle sinergie sotto l'egida dell' Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) tra organizzazioni mediche no-profit ed industrie farmaceutiche, tese a favorire l'investimento in questi settori. Il miglioramento delle condizioni di vita delle popolazioni più povere, l'abbattimento del tasso di mortalità infantile, la riduzione dell'incidenza di malattie come AIDS e malaria rappresentano comunque alcuni degli obiettivi di sviluppo del millennio posti dall'ONU da raggiungere entro il 2015.

Le problematiche sollevate relative ai farmaci orfani ed alle malattie neglette pongono in evidenza come centrale il tema dell'indipendenza della ricerca (e, conseguentemente, dei suoi risultati) dagli sponsors industriali. Il nuovo modello organizzativo della farmaceutica del terzo millennio, conferendo sempre più valore all'innovatività ed alle partnerships universitarie, dovrà vedere le Università come centrali nella promozione di iniziative in tale direzione; i recenti Bandi di Ricerca dell'EU e dell'Agenzia Italiana del Farmaco per la ricerca indipendente sulle malattie rare e neglette, iniziative di notevole successo e valore propulsivo, vanno certamente sostenute dagli organi regolatori e di politica gestionale del farmaco in Italia.

Infine, come già accennato precedentemente, nel dibattito attuale emergono con sempre maggiore vigore alcuni dei temi essenziali cari alla bioetica, quali (solo per menzionarne alcuni): la definizione del confine tra terapia ed alimentazione nel paziente non in grado di esprimere la propria volontà, la legittimità dell'uso del placebo nelle sperimentazioni cliniche in malattie gravi, la definizione di consenso informato nei contesti operativi psichiatrici, e l'utilizzo dei dati genetici nella selezione dei pazienti da trattare o da escludere: tutte problematiche che la farmacologia non potrà certo affrontare con le sole armi del progresso tecnologico o della sottomissione alle leggi dell'opportunismo economico, ma che richiederanno un atteggiamento equilibrato, disponibile al confronto, e scevro dai facili trionfalismi che, purtroppo, talora pervadono il nostro delicato settore.

I nuovi scenari che ho delineato offrono dunque motivi di cauto ottimismo; vorrei pertanto concludere tentando di tracciare i percorsi futuri (e relative speranze) che, coniugando l'attuale panorama con gli ingredienti di sempre, ovvero curiosità, onestà, attenzione, entusiasmo, efficienza e dedizione, già da ora stanno offrendo soluzioni anche insperate a pazienti affetti da condizioni gravissime (penso alla mortalità attuale da AIDS). Mi piace a tale proposito ricordare come modello di acuità sperimentale ed onestà intellettuale il ginecologo australiano William McBride allorquando scrisse (13) nella sua descrizione della possibile associazione (poi rivelatasi tragicamente vera!) tra focomelia ed uso della talidomide: "...*Le anomalie congenite sono presenti in circa l'1.5% dei neonati. Negli ultimi mesi ho osservato che l'incidenza di anomalie multiple severe nei bambini nati da donne che assumevano la talidomide come antiemetico o sedativo durante la gravidanza era di circa il 20%. ... C'è qualcuno tra i vostri lettori che ha osservato simili anomalie in bambini nati da donne che assumevano tale farmaco in gravidanza?*" (Fig. 19). Certamente tale tragedia ha reso possibile, dopo quasi 50 anni di studio sul meccanismo dell'azione teratogena del farmaco, di definirne le attività anti-angiogeniche, oggi utilizzate con successo nella terapia del mieloma multiplo, una grave neoplasia delle cellule produttrici di anticorpi.

OPPORTUNITA'

Dai nuovi meccanismi ai nuovi farmaci. E' frequente la domanda, spesso di fronte alla complessità degli schemi delle interazioni molecolari che integrano le nuove conoscenze con quelle pregresse: "Ma come sarà possibile tradurre tali informazioni in farmaci utili per il paziente?". La risposta non può essere univoca, ma numerosi sono oggi gli esempi in cui nuovi farmaci nascono intenzionalmente dalle nuove conoscenze. Il nostro gruppo di ricerca si interessa da alcuni anni di una malattia neurologica molto rara dei neonati (le convulsioni familiari neonatali benigne) (14, 15); meno di 100 famiglie affette sono descritte a tutt'oggi. L'identificazione delle basi genetiche e molecolari di tale malattia hanno consentito di individuare un nuovo bersaglio d'azione per nuovi farmaci antiepilettici. Sperimentati nell'uomo, tali farmaci hanno ridotto l'incidenza di crisi convulsive in pazienti con epilessia ad esordio parziale (16). Farmaci con meccanismi d'azione analoghi sembrano mostrare anche un ottimo potenziale analgesico e neuroprotettivo, documentando ancora una volta come, dallo studio delle malattie rare possano nascere progressi significativi anche per patologie a maggiore diffusione.

Personalizzazione dei trattamenti e biotecnologie. Abbiamo prima visto come la farmacogenomica possa facilitare l'identificazione (e l'esclusione precoce dal trattamento) di quei pazienti a rischio di sviluppare una reazione avversa al farmaco. Considerazioni simili possono applicarsi all'uso delle indagini genomiche per l'individuazione di quei pazienti che maggiormente si gioveranno del trattamento farmacologico. Ma il progresso biotecnologico non è solo evidente nell'ambito genomico; è possibile immaginare come altri metodi d'indagine, quali le tecniche di analisi d'immagine a livello molecolare (si pensi alla risonanza magnetica funzionale nell'indagine delle malattie neurodegenerative), lo sviluppo di nanoparticelle in grado di attraversare la barriera emato-encefalica e di veicolare i farmaci direttamente a livello dei tessuti bersaglio, l'utilizzo di cellule staminali o, più recentemente, di cellule somatiche pluripotenti riprogrammate in vitro nella riparazione di tessuti, possano rivoluzionare l'approccio terapeutico a malattie degenerative finora scarsamente aggredibili. Infine, non sembra più utopico pensare a nuovi meccanismi di veicolazione di farmaci a struttura proteica attraverso vie di somministrazione non-invasive; gli sforzi compiuti finora per consentire la somministrazione dell'insulina attraverso vie non-iniettive potrebbero portare a risultati di rilievo nella terapia del diabete. Andranno, infine, sfruttate al meglio le importanti opportunità offerte dallo sviluppo degli strumenti della bio-informatica (dalla modellistica molecolare della struttura delle proteine allo screening virtuale di farmaci su bersagli a struttura nota) nella costruzione *in silico* di modelli efficaci di predizione del destino dei farmaci e della loro attività biologica (17); tali strumenti, già ampiamente utilizzati tanto nella sperimentazione pre-clinica che in quella clinica, consentiranno di aumentare l'efficienza del processo di sviluppo del farmaco dal banco di laboratorio al letto del malato.

Terapie per malattie prima non curabili. L'analisi dei prodotti introdotti recentemente rivela che, accanto a farmaci-copia (simili ad altri già noti per composizione molecolare e/o attività, che forniscono sì un ritorno economico nel breve periodo, ma non migliorano sostanzialmente le terapie disponibili), l'attenzione dello sviluppo farmaceutico si sta progressivamente spostando verso farmaci a più elevato contenuto innovativo. Ad esempio, aumentano sempre più i farmaci attivi in patologie rare e/o neglette, così come patologie orfane di alcun presidio terapeutico (quali, ad esempio, alcune condizioni ematologiche altamente invalidanti). Non va inoltre dimenticato lo sviluppo di farmaci innovativi con finalità diagnostiche, essenziale complemento di nuove metodiche d'indagine morfo-funzionale.

Nuovi modelli d'interazione tra pazienti ed associazioni, agenzie regolatorie, industria e centri di ricerca pubblici. Per concludere, credo che, anche in virtù della crescente consapevolezza dei pazienti del loro diritto d'informazione (i mass-media dovrebbero forse riflettere sulla responsabilità che oggi hanno nel veicolare informazioni equilibrate sul reale rapporto tra pericolosità e beneficio dei farmaci!), lo scenario futuro vedrà un sempre maggiore coinvolgimento dei pazienti stessi nei processi decisionali di gestione sanitaria e nel settore farmaceutico. Tale fenomeno andrà interpretato non già come un'indebita ingerenza, ma piuttosto come l'opportunità di coinvolgere tutti gli operatori sanitari al fine di riconoscere al farmaco ed al suo corretto utilizzo il ruolo sociale che ad esso è proprio. Le agenzie regolatorie saranno sempre più chiamate ad esercitare funzioni di controllo che, oltre che nella valutazione dei rapporti costo/beneficio ed ammissione al mercato, le vedranno coinvolte in decisioni relative all'accesso alla rimborsabilità in ragione dell'efficacia; ciò per allocare le risorse (ragionevolmente limitate) in maniera corretta. L'individuazione della tossicità potenziale sia dei farmaci più datati che di quelli di nuova introduzione dovrà essere potenziata attraverso ulteriori iniziative di stimolo alla segnalazione spontanea degli eventi avversi (la cosiddetta farmacovigilanza); in tale ambito, grandi differenze esistono nell'attitudine alla segnalazione nelle diverse regioni italiane (Fig. 20). Nella nostra Regione, le iniziative formative e divulgative poste in essere, unitamente alla strutturazione di una rete stabile di collaborazione scientifica tra Università, ASREM, ed Assessorato Regionale alla Sanità, stanno già dando risultati di rilievo (Fig. 21), che tendono a riequilibrare le differenze evidenziate negli anni scorsi. L'industria, anche favorita dagli incentivi di legge e dalle nuove tecnologie, tenderà a concentrarsi sui prodotti a maggiore innovatività per la cura di patologie per le quali ancora non esistono opportunità terapeutiche o per le quali i farmaci esistenti risultano poco efficaci.

Infine, ai ricercatori, anche quelli che come noi operano all'interno della ricerca universitaria indipendente, verrà sempre più richiesto un impegno in una ricerca traslazionale, perseguendo non già obiettivi triviali di consistenza interna finalizzati

alla pubblicazione, ma mettendo al servizio della terapia le loro scoperte.

Nel Gioco delle Perle di Vetro, capolavoro di Hermann Hesse pubblicato nel 1943, i monaci di Castalia giocano un gioco basato sulla capacità di creare correlazioni fra soggetti apparentemente lontanissimi fra loro, in un esercizio fine a sé stesso e senza alcuna relazione con il mondo esterno (18). Credo che questo modello di ricerca, forse perseguito in un passato non troppo remoto, sia del tutto obsoleto. I pericoli che ho cercato di delineare vanno affrontati con decisione e competenza, per rispondere adeguatamente alle sfide presenti della ricerca farmacologica e trasformare le attuali opportunità in terapie sicure ed efficaci.

Ringraziamenti e dedica

Desidero ringraziare tutti coloro che nel corso degli anni hanno contribuito a sviluppare in me la passione per lo studio e la ricerca farmacologica; il debito di riconoscenza nei confronti dei Proff. Lucio Annunziato e Gianfranco Di Renzo è difficilmente estinguibile.

Vorrei inoltre esprimere un grazie di cuore alle persone con cui ho lavorato e che hanno condiviso questa passione, rendendo possibile affrontare con entusiasmo tematiche tanto complesse quanto affascinanti.

Infine, dedico questa prolusione a Sandra, mia moglie, che con le sue doti naturali di leggerezza e caparbieta mi accompagna nella vita e riequilibra la mia talora eccessiva inclinazione all'impulsività.

BIBLIOGRAFIA

1. Bruenn HG. Clinical notes on the illness and death of President Franklin D. Roosevelt. *Ann Intern Med.* **72**: 579-91, 1970.
2. Navigating the evolving world of drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discovery* **1**: 3, 2002.
3. Preziosi P. Science, pharmacoeconomics and ethics in drug R&D: a sustainable future scenario? *Nat Rev Drug Discov* **3**:521-526, 2004.
4. Tsaïoun K, Bottlaender M, Mabondzo A; Alzheimer's Drug Discovery Foundation, ADDME--Avoiding Drug Development Mistakes Early: central nervous system drug discovery perspective. *BMC Neurol.* **9 Suppl 1**: S1, 2009.
5. Kramer JA, Sagartz JE, Morris DL. The application of discovery toxicology and pathology towards the design of safer pharmaceutical lead candidates. *Nat Rev Drug Discov.* **6**: 636-49, 2007.
6. Drews J. Drug discovery: a historical perspective. *Science* **287**: 1960-4, 2000.
7. Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, Jüni P, Dörig S, Sterne JA, Pewsner D, Egger M. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. *Lancet* **366**: 726-32, 2005.
8. Gregson N, Sparrowhawk K, Mauskopf J, Paul J. Pricing medicines: theory and practice, challenges and opportunities. *Nat Rev Drug Discov* **4**:121-30, 2005.
9. Taglialatela M. *Heterologous Expression Systems and Screening Technologies*. In: Cardiac Drug Development Guide (M. K. Pugsley Ed.). pp.227-244, 2003. Humana Press, Totowa (NJ), USA.
10. Soldovieri MV, Miceli F, Taglialatela M. Cardiotoxic effects of antihistamines: from basics to clinics (...and back). *Chem Res Toxicol.* **21**: 997-1004, 2008.
11. LoRusso PM. Phase 0 clinical trials: an answer to drug development stagnation? *J. Clin. Oncology* **27**: 2586-2588, 2009.
12. Heemstra HE, de Vrueth RL, van Weely S, Büller HA, Leufkens HG. Orphan drug development across Europe: bottlenecks and opportunities. *Drug Discov Today* **13**: 670-6, 2008.
13. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* Dec 16, 1961.
14. Castaldo P, del Giudice EM, Coppola G, Pascotto A, Annunziato L, Taglialatela M. Benign familial neonatal convulsions caused by altered gating of KCNQ2/KCNQ3 potassium channels. *J Neurosci.* **22**: RC199, 2002.
15. Miceli F, Soldovieri MV, Martire M, Taglialatela M. Molecular pharmacology and therapeutic potential of neuronal Kv7-modulating drugs. *Curr Opin Pharmacol* **8**: 65-74, 2008.
16. Porter RJ, Partiot A, Sachdeo R, Nohria V, Alves WM; 205 Study Group. Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset seizures. *Neurology* **68**: 1197-204, 2007.
17. Miller R, Ewy W, Corrigan BW, Ouellet D, Hermann D, Kowalski KG, Lockwood P, Koup JR, Donevan S, El-Kattan A, Li CS, Werth JL, Feltner DE, Lalonde RL. How modeling and simulation have enhanced decision making in new drug development. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn.* **32**: 185-97, 2005.
18. Horrobin DF. Modern biomedical research: an internally self-consistent universe with little contact with medical reality? *Nat. Rev. Drug Discov.* **2**: 151-154, 2003.

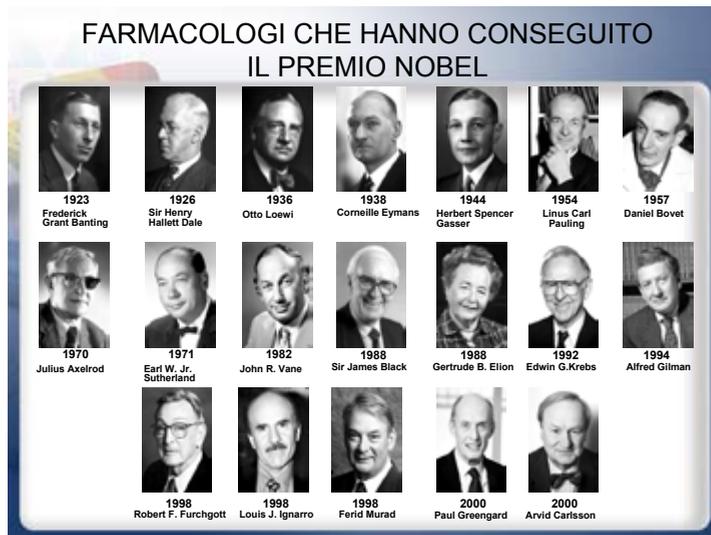


Fig. 1

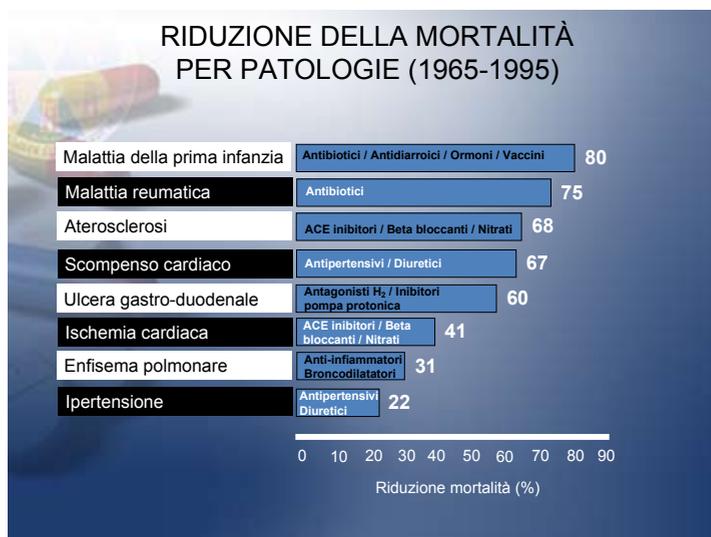


Fig. 2



Fig. 3



Fig. 4

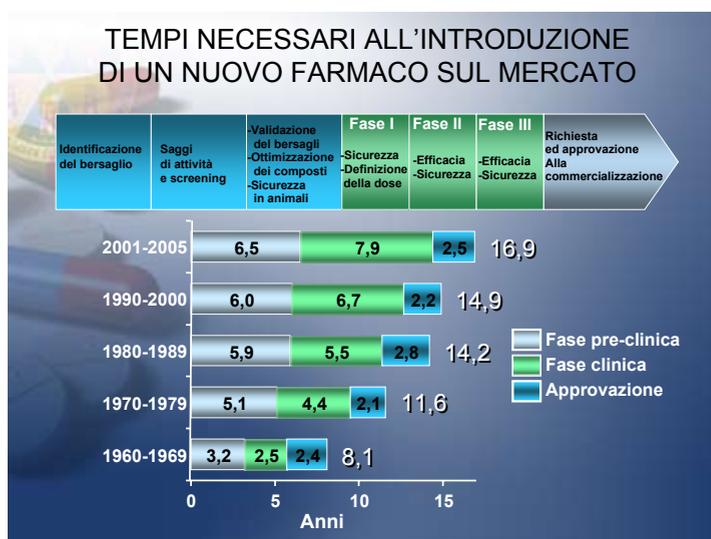


Fig. 5

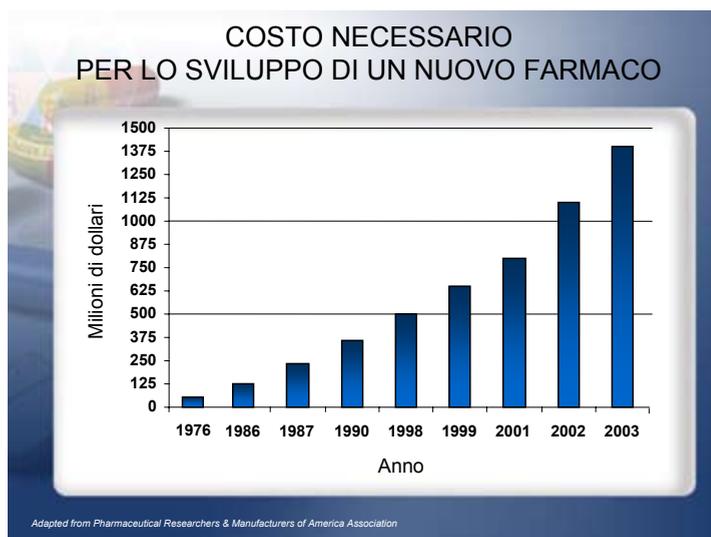


Fig. 6

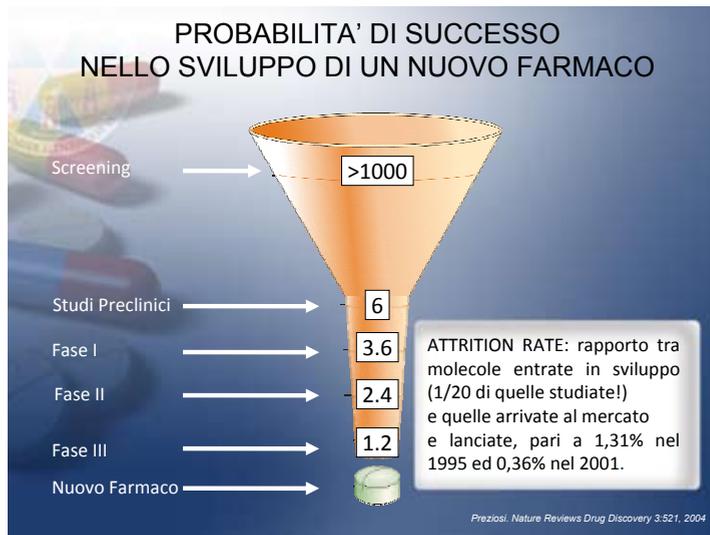


Fig. 7

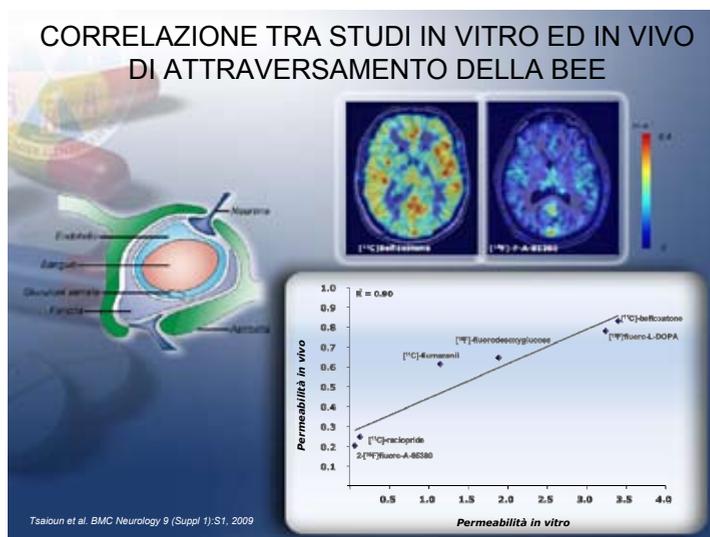


Fig. 8



Fig. 9

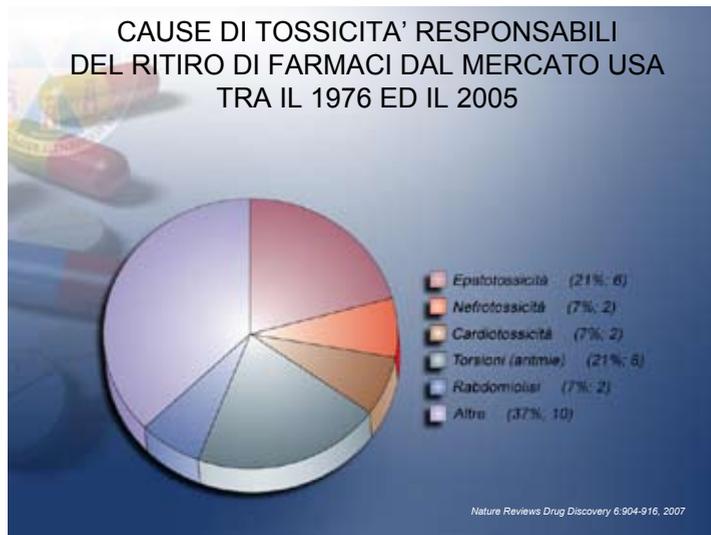


Fig. 10

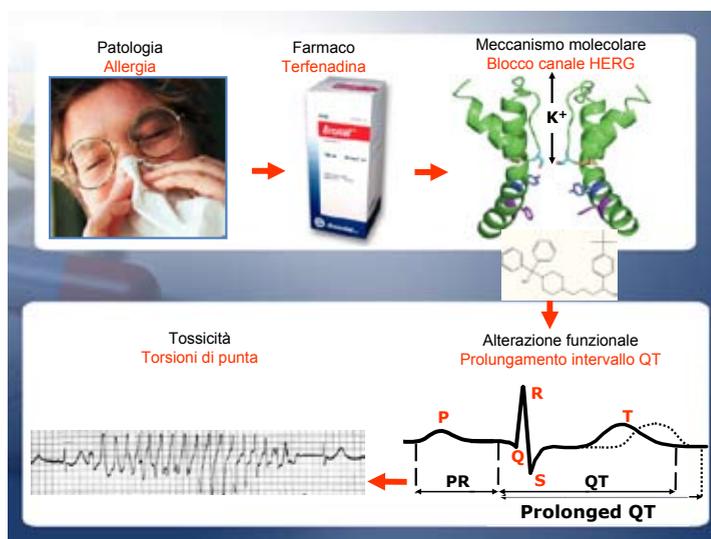


Fig. 11

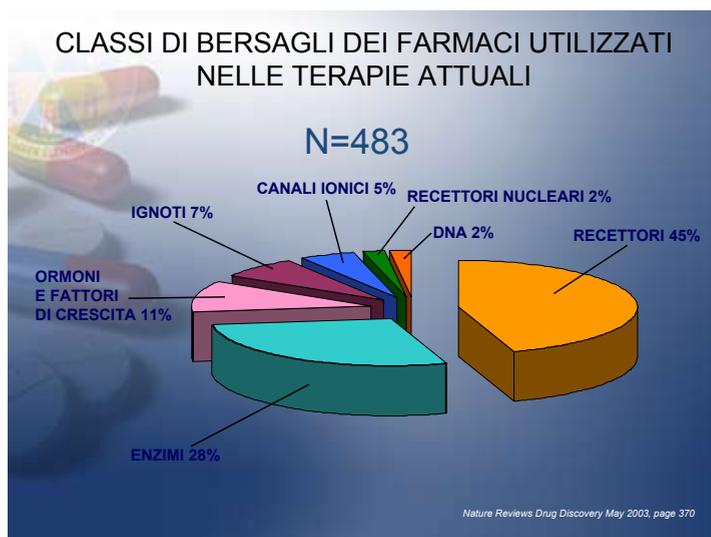


Fig. 12



Fig. 13



Fig. 14



Fig. 15



Fig. 16

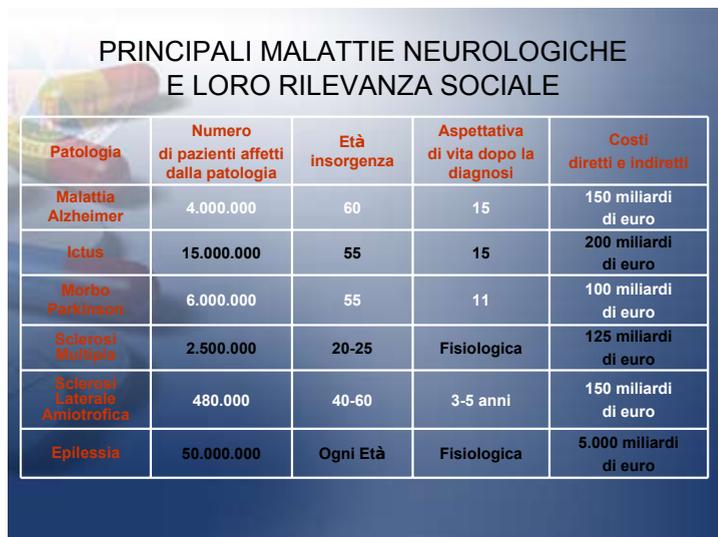


Fig. 17

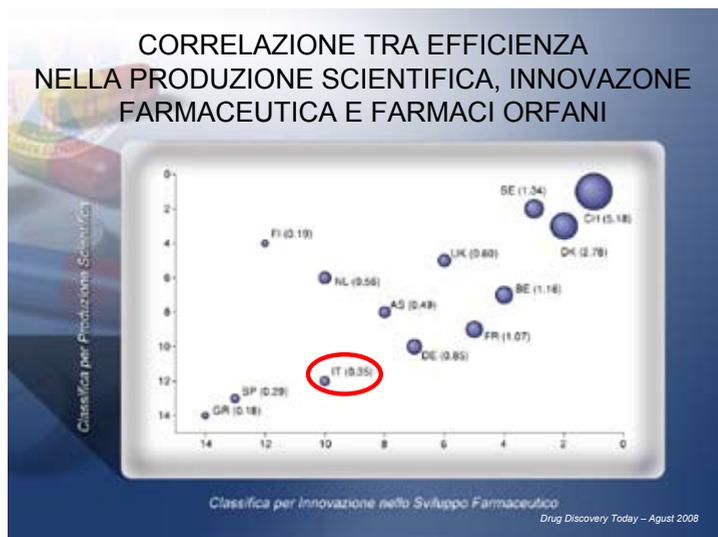


Fig. 18

IL CASO TALIDOMIDE

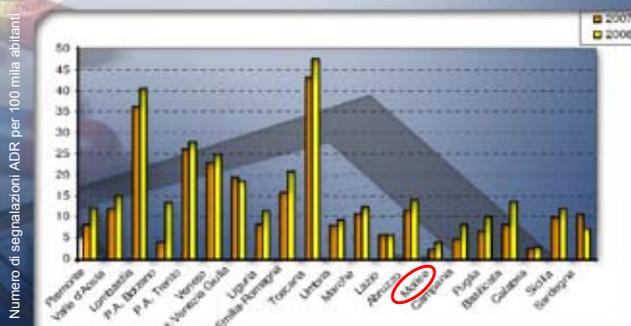
- 1953: sintesi della Talidomide, un carbammato con proprietà sedative e ipnotiche
- 1956-58: commercializzata in Germania Occidentale (Contergan) e Gran Bretagna (Distaval)
- 1959-61: segnalazione in Germania Occidentale di numerosi casi di focomelia, attribuiti ad un fattore limitato al territorio tedesco, ad esempio una malattia virale
- 1961: lettera di McBride sul Lancet e ritiro dal commercio

“...Le anomalie congenite sono presenti in circa l'1,5% dei neonati. Negli ultimi mesi, ho osservato che l'incidenza di anomalie multiple severe nei bambini nati da donne che assumevano la Talidomide come antiemetico o sedativo durante la gravidanza, era di circa il 20%. C'è qualcuno tra i vostri lettori che ha osservato simili anomalie in bambini nati da donne che assumevano tale farmaco in gravidanza?”

Mc Bride WG. Lancet December 16, 1961

Fig. 19

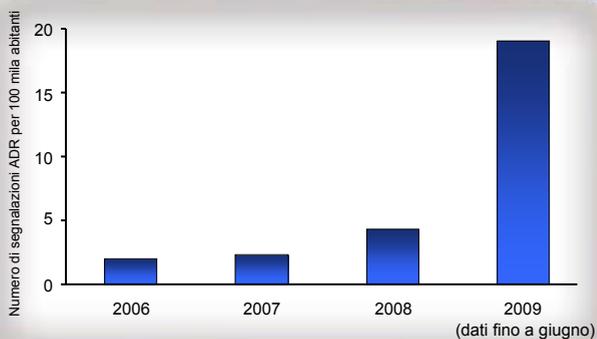
DISTRIBUZIONE PER REGIONE DEL TASSO DI SEGNALAZIONE PER 100.000 ABITANTI



Bollettino d'informazione sui farmaci

Fig. 20

DATI RECENTI DI DISTRIBUZIONE DEL TASSO DI SEGNALAZIONE PER 100.000 ABITANTI IN MOLISE



Fonte: Rete Nazionale di Farmacovigilanza AIFA

Fig. 21