

## Focus Scienza e salute

**L'industria** Le grandi multinazionali stanno spostando investimenti nel settore delle medicine intelligenti

**Avanguardia** I Paesi più avanzati sono gli Stati Uniti, soprattutto grazie ai laboratori di Boston, e la Gran Bretagna

# L'avanzata dei farmaci personalizzati

## Presto la mappatura genetica costerà soli 1000 dollari Con le molecole biotech cure efficaci per ogni paziente

«**E'** molto più importante conoscere la persona affetta dalla malattia che la malattia stessa». Non è uno scienziato dell'epoca post-genomica a esprimere questo concetto, ma Ippocrate, il padre della medicina. Ed era il 400 avanti Cristo. Una frase che oggi torna di estrema attualità con lo sviluppo della medicina personalizzata e dei farmaci «intelligenti». Il medico, il chirurgo, nel cuore della cellula malata. Senza distruggere, ma «correggendo» l'errore. Conoscendo il Dna di un paziente si può curarlo in modo specifico, adatto alle sue caratteristiche. Conoscendo solo la malattia, così come è accaduto finora con la medicina moderna, si puntava su farmaci di massa mai davvero in grado di curare tutti i pazienti. Spesso, come nel caso dei tumori, arrecando alla fine più danni che benefici.

Per questo le multinazionali del farmaco hanno cambiato rotta. Pfizer, Novartis, Sanofi-Aventis, Glaxo-SmithKline, Roche, Astrazeneca, J&J, Merck Serono, Eli Lilly, Wyeth, Amgen-Dompè, hanno spostato capitali verso il biotech, sviluppandolo o acquisendo aziende leader del settore, ed è partita la corsa all'oro dei farmaci personalizzati e dei kit diagnostici per «leggere» i geni di una persona. A fini di prevenzione e allo scopo di individuare le mutazioni che favoriscono i tumori o le malattie rare: tutte situazioni che possono, o potranno, venire corrette da rimedi ad hoc.

In campo ci sono miliardi di euro. Novecento nuove molecole «intelligenti» a vari livelli di sperimentazione. Prima di tutto nel campo dei tumori, ma anche per le malattie auto-immunitarie, ematologiche. O per l'artrite reumatoide, l'allergia, la maculopatia degenerativa che porta alla cecità, la psoriasi. Il test per analizzare il genoma di ognuno di noi si muove verso prezzi sempre più economici: nel 2010, da una goccia di sangue, sarà possibile ricavare la

«fotografia» di tutti i nostri geni a un costo che secondo le previsioni potrebbe non superare di molto i mille dollari.

Nell'arco del XX secolo si è assistito a una riduzione dei tassi di mortalità senza precedenti nella storia dell'umanità. Nei Paesi sviluppati l'aspettativa di vita alla nascita è aumentata di circa trent'anni. Il filone dei primi farmaci intelligenti, gli anti-angiogenetici (quelli che impediscono ai tumori di sviluppare una loro rete sanguigna per alimentarsi), è nato grazie agli studi innovativi di Judah Folkman, ispirato (per sua stessa ammissione) dalle ricerche di un'italiana, Elisabetta Dejana. Diceva Folkman: «Non importa distruggere il tumore, è sufficiente tenerlo sotto controllo». Trasformarlo in malattia cronica, che non impedisca una buona qualità della vita.

Lo sviluppo dei farmaci sulfamidici e della penicillina nella prima metà del secolo, i farmaci antipertensivi, diuretici, beta-bloccanti, e Ace inibitori a partire dagli anni Cinquanta, le terapie anti-retrovirali e i nuovi farmaci oncologici dagli anni Novanta in poi rappresentano solo alcune delle innovazioni farmaceutiche fondamentali che hanno maggiormente contribuito all'abbattimento dei tassi di mortalità. Eppure, a parte i più recenti medicinali messi a punto, i farmaci di solito riescono a curare completamente solo il 40 per cento della popolazione malata di una determinata malattia. Con la «personalizzazione» si mira al 100 per cento. Si legge nell'ultimo rapporto del Cerm (Competitività-Regolazione-Mercati): «Gli studi condotti da Frank Lichtemberg (Columbia University, New York) e Bengt Jönsson (Istituto Karolinska, Stoccolma) mostrano in particolare come, a parità di altre condizioni, una maggiore disponibilità di farmaci innovativi abbatte il tasso di mortalità». La probabilità di sopravvivenza dei pazienti appare inversamente correlata rispetto all'età media dei

prodotti farmaceutici impiegati, misurata a partire dal primo lancio mondiale di tali farmaci. Quindi maggiori risultati di cura se si riduce il periodo intercorrente tra la prima immissione del farmaco in commercio (tipicamente negli Stati Uniti) e il lancio in Italia. E se i nuovi trattamenti sostituiscono rapidamente le vecchie cure (effetto diffusione).

Altro effetto importante è il cambiamento della ricerca. Anche in Italia, dove i fondi non sono molti come è noto, stanno sorgendo le «torri biologiche» per *cell-factory*, nanotecnologie e produzione di molecole biotech. Ecco la coltivazione di fattori di crescita, di rigenerazione, di cellule staminali (per lo studio di quelle tumorali), la terapia genica, «bombe radioterapiche» che esplodono solo nel tumore, i bio-enzimi che correggono malattie rare, i bio-vettori che portano i killer solo nelle cellule malate da eliminare. A Milano, Genova, Roma, Palermo (a Carini), a Forlì-Cesena, a Napoli. Investimenti di milioni di euro a cui partecipano associazioni come J'Air e Teletthon, aziende farmaceutiche, fondazioni bancarie. È il presente della medicina, e l'Italia potrebbe veramente decollare investendo in «cervelli» e ricerca, attirando da altri Paesi scienziati, pazienti e studenti in biotecnologie. E convogliando investimenti dalle multinazionali che ora si concentrano nei laboratori americani (Boston in particolare) e in quelli inglesi.

Intanto i farmaci «intelligenti» contro i cosiddetti «big killer» arrivano via via all'approvazione, costosi ma efficaci. Bersagli: cancro ai polmoni, alla mammella, alla prostata. Come i radiofarmaci che consentono di riconoscere, colpire e curare alcune serie patologie quali tumori tiroidei, neuroendocrini, tumori al cervello, linfomi e altri ancora. Ogni anno centinaia di pazienti arrivano anche dall'estero, in particolare da Spagna, Francia e pure dagli Stati

Uniti.

Al congresso 2009 dell'American society for clinical oncology (Asco), svoltosi a Orlando, oltre 200 lavori scientifici riguardavano le nuove vie di diagnosi precoce e controllo dell'evoluzione della malattia (come i biomarcatori), che tengano conto della variabilità umana e degli aspetti molecolari della patologia. È stata sdoganata anche come clinica, e non solo come ricerca, la «medicina personalizzata». In particolare i biomarcatori sono un elemento centrale durante tutto il ciclo di vita di un farmaco intelligente, dall'identificazione del bersaglio fino alla messa a disposizione per i pazienti. E sono arrivati importanti farmaci che hanno dimostrato di offrire benefici in termini di sopravvivenza per diverse tipologie di tumori. Per esempio, il *bevacizumab* per il carcinoma coloretale, mammario, polmonare e renale; il *trastuzumab* per il carcinoma mammario; il *rituximab* per il linfoma non-Hodgkin e la leucemia linfatica cronica; la *capecitabina* per il carcinoma mammario, coloretale, del colon e

dello stomaco, e l'*erlotinib* per il carcinoma polmonare e pancreatico. Via libera dal Chmp (Comitato per i medicinali per uso umano) ad *afinitor* in compresse per il trattamento di pazienti con carcinoma renale in fase avanzata. Il farmaco agisce bloccando mTOR, proteina intracellulare che agisce come «centro» di regolazione per il controllo dell'attività di diversi fattori responsabili della crescita anormale, della proliferazione e della sopravvivenza senza controllo delle cellule neoplastiche. E sul melanoma si sta sperimentando Plx4032.

«Tutti farmaci a bersaglio: mentre la chemioterapia colpiva solo genericamente, oggi si mira a un particolare obiettivo molecolare presente solo nelle cellule tumorali, con una strategia che risparmia anche la tossicità», dice Filippo De Braud (Ico di Milano). E il bersaglio è spesso comune a più tumori. Prima però bisogna scoprire (lettura del Dna) se su quel paziente funziona. L'importante è che non si escludano pazienti per ragioni di budget. Del resto anche l'agenzia del farmaco italiana, l'Aifa, ha studiato meccanismi

di pagamento da parte delle aziende sanitarie che tengono conto dei benefici effettivi del trattamento e, quindi, dell'efficacia. Il meccanismo prevede che anche l'azienda partecipi al rischio dal punto di vista finanziario.

Stesse novità al congresso sulle malattie autoimmuni in campo reumatologico. All'Eular 2009 è stata la consacrazione delle nuove molecole. Spiega Gianfranco Ferraccioli, reumatologo della Cattolica di Roma: «Dopo oltre dieci anni, il percorso terapeutico è quello di combinare un farmaco tradizionale con un anti-Tnf (anti-angiogenesi) per bloccare il danno alle articolazioni. Il risultato di questa combinazione è la remissione nel 40-50% dei pazienti con attività di malattia prolungata e oltre il 50% nei casi di malattia di recente insorgenza». Oggi quindi abbiamo a disposizione una piramide terapeutica che passa dai farmaci più semplici a quelli sempre più specifici. La possibilità di avere una cura *ad personam* è sempre più vicina.

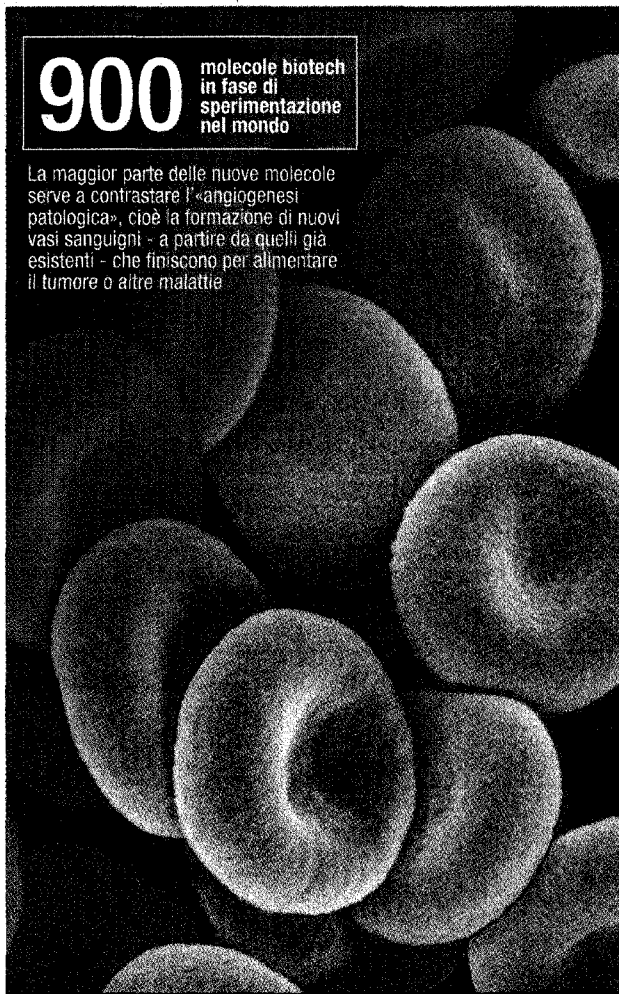
**Mario Pappagallo**

### Ippocrate

«È molto più importante conoscere la persona affetta dalla malattia che la malattia stessa»

### Folkman

Alla base, gli studi per impedire ai tumori di sviluppare una loro rete sanguigna



**900**

molecole biotech  
in fase di  
sperimentazione  
nel mondo

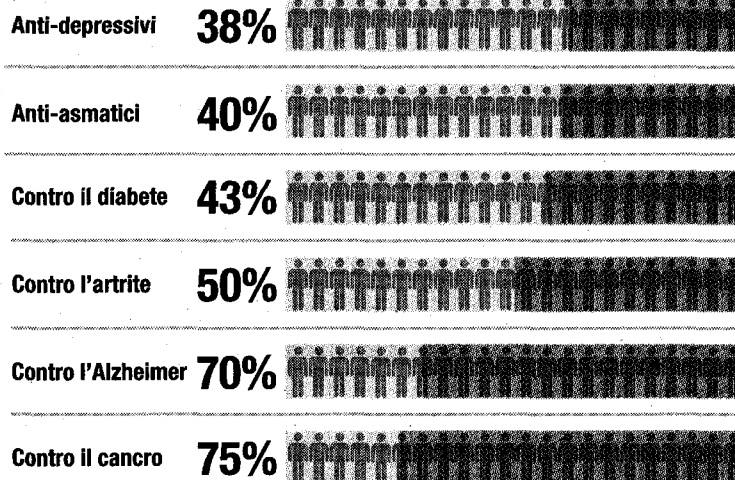
La maggior parte delle nuove molecole serve a contrastare l'«angiogenesi patologica», cioè la formazione di nuovi vasi sanguigni - a partire da quelli già esistenti - che finiscono per alimentare il tumore o altre malattie

foto: Corbis, globuli rossi

CORRIERE DELLA SERA

## L'inefficacia dei farmaci di massa

Percentuale media dei pazienti che non rispondono a una classe di farmaci



CORRIERE DELLA SERA

