

Medicina

ALESSANDRO GIULIANI
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ - ROMA

Le vecchie
molecole
al capolinea

Per un secolo il paradigma dominante in farmacologia è stato quello della ricerca del «determinante molecolare» di una malattia o, comunque, del punto debole attraverso il quale contrastare un malfunzionamento dell'organismo. Il farmaco, interferendo con questo determinante, avrebbe curato la malattia, tenendo al minimo gli effetti collaterali.

Milioni di molecole sono state provate negli anni nei laboratori di tutto il mondo su preparati minimali, spesso composti da raccolte il più possibile pure del ricettore corrispondente al presunto «elemento critico»: venivano accettate come meritevoli di ulteriori ricerche solo le molecole che si legavano selettivamente al ricettore d'interesse e si scartavano i derivati che mostravano spettri d'azione meno specifici, ma più ampi. La strategia ha funzionato in modo egregio a lungo, poi, improvvisamente, intorno agli Anni 80, ha smesso di funzionare con un apparente paradosso: la crescita esponenziale delle conoscenze di base in biologia si è rispecchiata nel crollo verticale del numero di nuovi farmaci immessi sul mercato.

La crisi fu descritta in un articolo di John Overington del 2006, in cui si stimava che il 76% dei farmaci sviluppati negli ultimi 20 anni si riferiva a ricettori scoperti più di 30 anni prima, mentre solo il 6% poteva dirsi figlio di scoperte più recenti. Infine, del rimanente nessuna ipotesi plausibile di meccanismo d'azione poteva essere immaginata. Tutti i farmaci sul mercato, poi, avevano come bersagli molecolari 130 molecole proteiche - i ricettori - appartenenti a 5 famiglie principali, un nu-

**Chi è
Alessandro Giuliani
Biologo**

RUOLO: È PRIMO RICERCATORE ALL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ DI ROMA
RICERCHE: MODELLIZZAZIONE MATEMATICA E STATISTICA DEI SISTEMI BIOLOGICI
IL LIBRO: «L'ORDINE DELLA COMPLESSITÀ» JACA BOOK

mero esiguo, se confrontato con le 16 mila famiglie proteiche riconosciute dalla genomica.

Che qualcosa sia andato storto è evidente, ma che cosa? Per capirlo dobbiamo riferirci al paradigma latente alla biologia molecolare che aveva plasmato speranze poi andate deluse. Anche se nessun biologo lo ammetterebbe mai, la metafora era quella di considerare un organismo alla stregua della pulsantiera di un jet di linea, dove a ogni azione corrisponde un comando: è sufficiente azionare il comando giusto perché si produca l'effetto corrispondente che attraversa tutte le scale, da quella microscopica del ricet-



Sos, le medicine sono quasi finite

La ricerca esplora la strada del «multi-target»

Lo sapevi che?

Gli esperti di «network pharmacology» a Roma

«Network Pharmacology» è il titolo del primo congresso internazionale che si svolge in Italia con i maggiori studiosi di «farmacologia a rete», la disciplina che, cambiando la prospettiva tradizionale della ricerca, studia gli effetti globali di gruppi interi di molecole. Organizzato dall'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con la Fondazione Sigma-Tau, si svolgerà il 20 novembre nell'Aula Marotta dell'Iss di Roma. Informazioni sui siti: www.iss.it/ e www.fondazioneigmatatau.it/.



tore a quella macroscopica del sistema globale. Basta spingere il pulsante giusto o, come si dice nella divulgazione scientifica, la «molecola responsabile per...», per ottenere, come per magia, il risultato.

Alla base della concezione farmacologica classica c'è l'idea che una perturbazione applicata ad un elemento critico («la molecola responsabile per...» o «il gene del...») si riverbera sull'intero sistema: dall'iniziale legame del farmaco con il ricettore si arriva a un effetto sull'intero organismo e quindi il tutto diventa clinicamente rilevante. Fortunatamente per noi - che

saremmo altrimenti in balia di qualsiasi fluttuazione microscopica - questo avviene di rado e in casi particolari, in cui l'organismo ha bisogno di un controllo veloce e repentino. Al contrario, gran parte dei fenomeni rilevanti in biologia avviene attraverso una struttura reticolare, in cui azioni e retroazioni si bilanciano, e il sistema ha molte strade per raggiungere i suoi «scopi».

Avere un quadro abbastanza realistico dei passaggi di scala in biologia - cioè di come quello che avviene in una cellula si propaga a livello dei tessuti e dell'organismo, e, cosa ancora più inte-

ressante, di come eventi con origine macroscopica influenzino scale più microscopiche - è riconosciuto come il problema più urgente della ricerca biologica. Nel convegno che si svolgerà il 20 novembre all'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con la Fondazione Sigma-Tau, il taglio sarà più pragmatico: capire come razionalizzare l'«effetto di perturbazione» sulle reti. In particolare, il gruppo di Peter Csermely ha immaginato una farmacologia «di rete» - «Network Pharmacology» - in cui, invece di modificare in modo massiccio un nodo del sistema, si provochi una modificazione dei legami che mettono in relazione gli elementi. Significa cercare qualcosa che si leghi a molti nodi diversi: è proprio ciò che veniva scartato nel paradigma precedente.

Csermely si basa sugli effetti di alcuni farmaci che si sono rivelati «multi-target drugs» (e quindi possibili farmaci di rete) e fornisce indicazioni per cercarli, utilizzando alcune regolarità della risposta delle reti alle perturbazioni esterne. Siamo ancora in una fase embrionale, ma è urgente avere almeno degli indizi con cui capire il sempre più frequente ricorso ai cocktails farmaceutici per venire a capo di patologie resistenti ai classici farmaci a «principio attivo singolo». All'orizzonte si delinea la possibilità per la farmacologia di tornare ad essere efficace.

ANALISI

Dalla biologia la strategia per battere la leucemia

SEGUE DA PAGINA 25

GIUSEPPE SAGLIO
UNIVERSITÀ DI TORINO

Non tutti i problemi sono stati risolti, ma il salto in termini di sopravvivenza globale dei pazienti è impressionante ed è quasi paragonabile a quello della popolazione non leucemica di controllo. La biologia molecolare, però, non solo è servita per capire e curare la «Lmc» - leucemia mieloide cronica - ma serve quotidianamente nell'attività clinica legata ai pazienti. La dimostrazione della presenza del gene di fusione «Bcr-Abl» attraverso tecniche di biologia molecolare permette di confermare la diagnosi di «Lmc» a livello molecolare e indirizza la terapia. Infatti, nei rari casi in cui il «Bcr-Abl» non c'è, l'imatinib non funziona.

Tramite una «Pcr» quantitativa, infine, «Bcr-Abl» diventa anche un marcatore per monitorare la risposta alla terapia nel singolo paziente, permettendo di stabilire quante cellule leucemiche sopravvivono ancora nel suo sangue con una precisione e una sensibilità un tempo inimmaginabili. Questo tipo di analisi è determinante per valutare se il clone leucemico resta soppresso o sviluppa meccanismi di resistenza e si sta riespandendo. La diagnosi precoce delle recidive e delle sue cause è, a sua volta, fondamentale per migliorare la terapia, perché indica quando si deve passare all'uso degli altri farmaci simili all'imatinib, come dasatinib e nilotinib, ancora più potenti nel sopprimere «Bcr-Abl» e in grado di vincere molte delle resistenze all'imatinib, permettendo di tenere sotto controllo la leucemia. L'esempio della «Lmc» non è isolato e ripropone per altre leucemie.

Ormai è chiaro che i fattori più importanti per la prognosi della malattia sono le alterazioni molecolari che stanno alla base dei vari tipi di leucemia e di linfoma e che la loro identificazione apre la strada a terapie molecularmente mirate che, sole o associate alla chemioterapia, possono aumentare di molto il potenziale terapeutico nei confronti di queste malattie, fino a renderlo sempre più spesso vincente.



UNA MELA AL GIORNO COME E COSA FARE PER VIVERE MEGLIO E PIÙ A LUNGO

Mantenersi sani con metodi per lo più naturali e con un occhio alla forma fisica e alla bellezza. Alzare il livello della qualità della vita evitando il più possibile patologie serie. Questo volume dimostra che la missione è possibile. Tutto sta nella tutela preventiva della nostra salute. Consigli pratici, rimedi e segreti per il mantenimento dello stato di benessere generale attraverso un'alimentazione sana ma gustosa, ricercando una «bellezza» espressione di un buono stato di salute e di equilibrio psico-fisico. Un libro, pratico, utile, «di servizio», scritto da un medico che vuole però aiutarci a... «togliere il medico di turno».

CONSIGLIATO DA **TUTTOSCIENZE**

**È IN EDICOLA
AL PREZZO SPECIALE DI € 8,90 IN PIÙ**

Distribuito nelle edicole di PIEMONTE, LIGURIA DI PONENTE e VALLE D'AOSTA - Nel RESTO D'ITALIA su richiesta in edicola (Servizio M-DIS)

SERVIZIO CLIENTI: N° VERDE 800 011 959



www.lastampa.it/shop