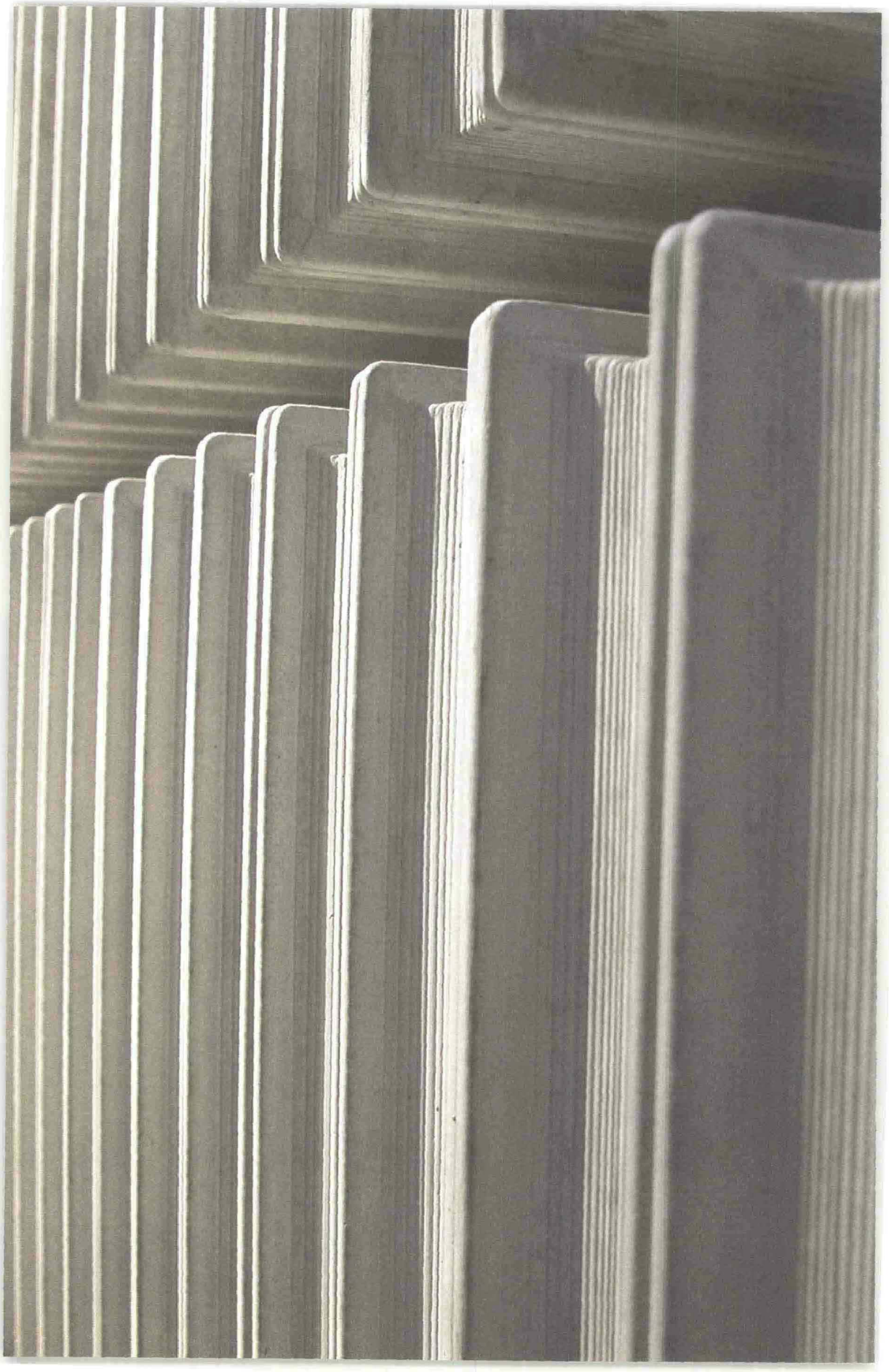
·KOS·

Bimestrale

Data 04-2008
Pagina 52/61
Foglio 1 / 10



www.ecostampa.it

069337

Ritaglio stampa ad uso esclusivo del destinatario, non riproducibile.

·KOS·
Bimestrale
Data 04-2008
Pagina 52/61
Foglio 2 / 10

www.ecostampa.it

kos

La *medicina individuale* è il futuro dell'industria farmaceutica. Un confronto tra ciò che avviene in Italia, in Europa e nel mondo

LA RICERCA BIOMEDICA: BISOGNO O BENE DI LUSSO?

Maria Grazia Roncarolo

Lo scopo della ricerca biomedica si può riassumere in un concetto molto semplice: comprendere i meccanismi che causano le malattie con l'obiettivo finale di prevenirle, identificarle precocemente e combatterle con terapie efficaci. Tale scopo è rimasto immutato nel corso degli anni, come non sono cambiate le prerogative che sottendono alla ricerca di eccellenza: il talento dei ricercatori, l'adeguatezza delle infrastrutture, la disponibilità delle risorse finanziarie. Questi requisiti sono universali perché essenziali sia che si affronti il tema della ricerca in Italia, che in Europa o nel mondo.

Il talento del ricercatore va inteso soprattutto come conoscenza, creatività e doti intuitive, ma anche come flessibilità e forza morale. La flessibilità si traduce nell'abilità di lasciare la strada vecchia per la nuova, quando la prima si rivela non produttiva, nella capacità di mettere in discussione i dogmi della scienza e della medicina. La forza morale rende il ricercatore in grado di affrontare, senza esaurirsi, le molteplici frustrazioni quotidiane intrinseche al proprio lavoro: l'esperimento che non riesce (quasi tutti!), la sensazione di "non correre abbastanza in fretta" per vincere la competizione, la solitudine dell'insuccesso, l'evanescenza dell'obiettivo raggiunto, la necessità di voltare costantemente pagina. Il talento è essenziale, ma non sufficiente. Infatti, rimane isolato e sterile se non inserito in un'infrastruttura adeguata che permetta allo scienziato di lavorare al meglio delle sue capacità e di forzare i limiti della conoscenza. Per infrastruttura

069337
Ritaglio stampa ad uso esclusivo del destinatario, non riproducibile.

·KOS·
Bimestrale
Data 04-2008
Pagina 52/61
Foglio 3 / 10

Nuove conoscenze impongono alla ricerca biomedica di mutare il metodo di indagine

si intende non solo un'istituzione fornita delle più moderne e sofisticate attrezzature e strumentazioni, ma anche di un'organizzazione efficiente e flessibile con regole e processi decisionali chiari e condivisi. A tutto ciò deve accompagnarsi la massa critica, cioè la presenza e vicinanza di un numero sufficiente di scienziati eccellenti e con competenze diverse che possano avere costanti interazioni, discussioni, interscambi di idee e di cultura (*cross-fertilization*).
È ovvio che affinché ciò possa avvenire sono necessarie risorse economiche adeguate. Queste ultime devono essere composte da una giusta miscela di finanziamenti derivati sia da enti pubblici nazionali o dalla comunità europea (*frameworks*), che da fondazioni private e anche dall'industria. L'assegnazione di questi fondi attraverso un sistema di valutazione approfondito, obiettivo, competente e trasparente è fondamentale al fine di garantire la qualità dei progetti finanziati.
I paesi anglosassoni hanno capito molto bene e molto presto che il triangolo della ricerca è equilatero (talento, infrastrutture, fondi: tre angoli perfettamente uguali!) e con

Occorre comprendere i meccanismi che causano le malattie con l'obiettivo di prevenirle, identificarle precocemente e combatterle con terapie efficaci

Cattedrale di San Vito, veduta dalla Grande Torre, Praga

www.ecostampa.it
069337
Ritaglio stampa ad uso esclusivo del destinatario, non riproducibile.

questa finalità all'inizio degli anni Ottanta hanno saputo costruire e investire in grandi realtà di ricerca: basti pensare alla Max Planck Society con i suoi ottanta istituti sparsi in tutta la Germania, all'EMBL di Heidelberg, all'Imperial College di Londra, alla LMB di Cambridge, al Karolinska Institute di Stoccolma ecc. Non c'è dubbio che queste grandi realtà scientifiche abbiano rappresentato nell'ultimo ventennio il pilastro su cui si è poggiata la ricerca europea e che, grazie anche ai finanziamenti della Comunità Europea, abbiano contribuito alla messa in rete (*networks*) dei ricercatori europei e favorito il processo di unificazione culturale.

In Italia la realtà è diversa: non possono essere messi in dubbio il talento e la creatività degli scienziati italiani, apprezzati, ricercati e contesi in tutto il mondo, con vere punte di eccellenza anche nel campo della ricerca biomedica. Tuttavia il *sistema paese* non ha mai fino in fondo compreso che il talento è indispensabile ma non sufficiente per fare della ricerca biomedica italiana una realtà competitiva e di eccellenza. Nel triangolo italiano, il lato della creatività è sempre stato più lungo, direi ipertrofico, e non proporzionale alle infrastrutture e alle risorse. La mancanza di una visione strategica complessiva e articolata che consentisse di selezionare le realtà di eccellenza su cui focalizzare gli investimenti. Le poche risorse pubbliche distribuite "a pioggia" in modo non sempre meritocratico e trasparente. Le logiche lobbistiche e clientelari che hanno spesso caratterizzato gran parte del mondo accademico italiano. La scelta della grande industria farmaceutica, che ha utilizzato l'Italia come bacino di utenti per le sperimentazione cliniche nelle fasi finali di registrazione dei farmaci, più che come terreno fertile per la ricerca. Questi sono gli elementi che hanno caratterizzato la ricerca biomedica italiana nell'ultimo ventennio del secolo scorso. Tutto ciò ha portato non solo a un significativo spreco di talenti, con il ben noto fenomeno dei "cervelli in fuga", ma anche a un impoverimento delle strutture accademiche universitarie e a un progressivo allontanamento della ricerca industriale dal nostro Paese.

Tuttavia i nostri ricercatori sono rimasti in corsa e hanno continuato a tagliare importanti traguardi. Un miracolo?

Il triangolo della ricerca è equilatero: talento, infrastrutture, fondi. In Italia, il lato della creatività è sempre stato ipertrofico rispetto alle infrastrutture e alle risorse

www.ecostampa.it
069337
Ritaglio stampa ad uso esclusivo del destinatario, non riproducibile.

Nuove conoscenze impongono alla ricerca biomedica di mutare il metodo di indagine

Direi piuttosto la lungimiranza di pochi. Come spesso succede nel nostro Paese, l'iniziativa del singolo o di pochi gruppi "illuminati", che hanno accettato e sostenuto la sfida della ricerca, ha supplito alla mancata assunzione di responsabilità del *sistema paese*.
Ecco allora il DIBIT (Dipartimento di Biotecnologie), creato dal San Raffaele nel 1993, quando le biotecnologie erano ancora agli albori, l'Istituto Europeo dei Tumori con l'IFOM (Istituto FIRC di Oncologia Molecolare), l'IIT (Istituto Italiano delle Tecnologie) di Genova, la Scuola Superiore Sant'Anna di Pisa, le fondazioni come AIRC e Telethon, che hanno cambiato il volto della ricerca italiana nel campo della lotta ai tumori e alle malattie genetiche. Esempi tangibili della capacità italiana di coniugare talento con infrastrutture e risorse. Realtà che hanno fatto da elemento trainante anche per i ricercatori italiani di valore che operano all'interno di piccole realtà, per lo più inadeguate, e hanno permesso al nostro Paese di rimanere competitivo e di contribuire in maniera significativa all'avanzamento delle conoscenze e alla scoperta di nuove cure.

L'Italia ha largamente contribuito alle grandi scoperte biomediche degli ultimi anni: eccellenti scienziati, ma scarso investimento complessivo nella ricerca, salvo poche esperienze illuminate

Ecco allora le grandi scoperte biomediche di questi ultimi vent'anni in cui l'Italia non è stata spettatrice, ma anzi ha contribuito in maniera significativa: la biologia molecolare con la messa a punto di tecnologie avanzate che hanno consentito il sequenziamento del genoma umano, la terapia genica, la biologia cellulare con la comprensione dei meccanismi responsabili dell'attivazione e della divisione delle cellule, le neuroscienze con la comprensione dei meccanismi del danno e della riparazione cerebrale, l'immunologia con la comprensione dei meccanismi che sottendono alle malattie autoimmuni e alle allergie, l'immunoterapia dei tumori, le cellule staminali adulte ecc.
Ecco allora la dissociazione palese tra le pagelle degli scienziati italiani e l'investimento complessivo in ricerca del *sistema paese*: ottime le prime, drammaticamente inadeguato il secondo. L'Italia nel 2005 ha investito l' 1,1% del prodotto interno lordo in ricerca e sviluppo, contro, ad esempio, il 2,9% della Svezia e l'1,7% della Germania; di questo solo lo 0,4% è fornito dalle amministrazioni pubbliche e dall'università. Ciò nonostante l'Italia è al quarto posto tra le na-

www.ecostampa.it
069337
Ritaglio stampa ad uso esclusivo del destinatario, non riproducibile.

zioni europee per il numero di pubblicazioni scientifiche, davanti a Svezia, Finlandia e Olanda, e al secondo posto nella lista degli stati con i ricercatori più produttivi, distanziando di gran lunga non solo i paesi anglosassoni, ma anche, sorprendentemente, gli Stati Uniti.

Questo il quadro generale all'inizio del nuovo secolo, quando la conclusione del "progetto genoma umano", con l'identificazione dei 25.000 geni e la comprensione che questi danno origine a centinaia di migliaia di diverse proteine, ha creato un vero e proprio spartiacque e ha portato a un cambiamento radicale nelle modalità e negli strumenti della ricerca biomedica. Infatti, prima del sequenziamento del nostro DNA, le maggiori scoperte in campo biomedico si sono basate per lo più sull'individuazione di singoli nuovi geni e proteine e sono state spesso realizzate in laboratori relativamente piccoli, principalmente grazie al lavoro individuale o di un gruppo ristretto di ricercatori.

L'identificazione di 25 mila geni e la comprensione che da questi originano centinaia di migliaia di proteine ha mutato radicalmente modalità e strumenti

Con la completa decodificazione del genoma, gli scienziati hanno avuto a disposizione, quasi da un giorno all'altro, un numero enorme di informazioni genetiche, una moltitudine di dati da analizzare e da interpretare. Questo evento storico ci ha costretto a voltare pagina, a trovare una nuova metodologia per affrontare i problemi scientifici in modo più complesso e quindi più completo: non più un gene, ma una moltitudine di geni che determinano la firma molecolare (*molecular signature*) di un tessuto biologico, di un organo o di un individuo, non più una singola proteina ma una cascata (*pathways*) di proteine che regolano interi sistemi biologici.

Questa *new wave* della ricerca biomedica richiederà attività su scala molto più ampia rispetto al passato, perché dovrà basarsi sull'utilizzazione di tecnologie avanzate e di approcci complessi, quali ad esempio lo studio dell'intera struttura genetica (*wide genome screening*), l'analisi complessiva delle proteine (proteomica), l'utilizzo di piccoli RNA prodotti dalle cellule per regolare l'espressione delle proteine (*microRNAs*), l'imaging in vivo delle cellule e dei tessuti, la bioinformatica, le nanotecnologie, i modelli sperimentali per l'accensione o spegnimento regolato di un singolo gene (modelli knock-in e knock-out) ecc. Sarà quindi necessario un approccio multi-

www.ecostampa.it
069337
Ritaglio stampa ad uso esclusivo del destinatario, non riproducibile.

·KOS·
Bimestrale
Data 04-2008
Pagina 52/61
Foglio 7 / 10

disciplinare e un vero gioco di squadra in cui i ricercatori di base dovranno lavorare fianco a fianco con i ricercatori clinici, ma anche con gli statistici, i fisici ecc.
Il risultato finale sarà non solo l'avanzamento delle conoscenze, ma anche la realizzazione della medicina predittiva e della terapia predittiva. Infatti, l'individuazione della firma molecolare e biologica di ogni singolo individuo porterà con sé la possibilità di quantificare il rischio di malattia, di selezionare i pazienti responsivi a un determinato farmaco, di monitorare molecolarmente e strumentalmente l'efficacia terapeutica. La figura del medico ricercatore, ponte tra la ricerca e la clinica, e la ricerca traslazionale, ponte tra il letto del malato e il bancone del laboratorio, diventeranno sempre più centrali in questo approccio multidisciplinare che necessiterà della costante interazione e confronto tra modelli sperimentali e modelli umani di malattia.

Rischio di malattie, risposta ai farmaci, efficacia terapeutica sono già inscritte nella firma biologica di ogni individuo

La svolta verso una ricerca biomedica "personalizzata e olistica", mirata al singolo paziente nella sua interezza biologica, è diventata quindi una priorità assoluta non solo per la ricerca non profit, ma anche per l'industria farmaceutica. Infatti, la magnitudine degli investimenti in risorse umane e finanziari necessari per portare un farmaco alla registrazione e sul mercato ha costretto l'industria ad adottare nuove strategie per evitare gli errori del passato. Errori nati da un approccio minimalista ai quesiti biologici, in cui la risposta al farmaco è stata guardata con un caleidoscopio rovesciato. Infatti, l'approccio minimalista della ricerca biomedica (un gene, una proteina, una molecola a basso peso molecolare come farmaco), si è tradotto per la ricerca farmaceutica in una metodologia mirata a monitorare l'efficacia del farmaco basandosi su singoli target e sull'assunzione che tutti i pazienti affetti da una certa patologia rappresentassero una popolazione omogenea, invece che su articolati profili molecolari (*patterns*), su sistemi biologici complessi, sulla tipizzazione genotipica del paziente (*genotyping*). Da qui gli errori clamorosi di cui siamo stati testimoni in questi anni. Il farmaco COX2 inibitore dato a centinaia di pazienti con artrite reumatoide prima di accorgersi che la sua molecola target era sì presente sull'articolazione sede della patologia, ma anche sulle cellule cardiache con conseguente tossicità e si-

www.ecostampa.it
069337
Ritaglio stampa ad uso esclusivo del destinatario, non riproducibile.

www.ecostampa.it

Donauciykirche, Vienna

gnificativo aumento del rischio di infarto. Il farmaco antitumore anti-HER2 somministrato a tutte le pazienti con tumori al seno prima di comprendere che solo quelle portatrici di questo gene mutato potevano rispondere alla terapia. Gli esempi purtroppo sono numerosi e non è questa la sede per discuterli tutti. Ma fortunatamente dagli errori si impara. L'industria farmaceutica ha capito molto bene che la "medicina individuale" (*individualized medicine*) rappresenta il futuro della ricerca biomedica e pertanto sta abbandonando la strategia mirata alla scoperta del farmaco blockbuster (tipicamente un farmaco che ha vendite superiori al bilione di dollari per anno) da dare a tutti i pazienti affetti da una certa malattia, per adottare una strategia basata sulla caratterizzazione genotipica dell'individuo malato e sulla risposta genetica e molecolare alla terapia. Di conseguenza, l'industria farmaceutica stabilirà in futuro interazioni e alleanze con le istituzioni in grado di portare avanti gli studi clinici di fase avanzata non solo sulla base dei grandi numeri delle casistiche cliniche, ma anche grazie alla loro capacità e "forza tecnologica" per affrontare queste nuove modalità di fare ricerca.

Gli Stati Uniti hanno intuito per primi questo cambiamento in corso, grazie anche al forte impulso del "progetto genoma" guidato da due scienziati americani, e già agli inizi del nuovo secolo hanno fatto importanti investimenti per creare grandi infrastrutture atte ad accogliere queste nuove tecnologie e implementare questo nuovo approccio. Gli esempi più signi-

Priorità assoluta per la ricerca no profit e per l'industria farmaceutica: un'indagine biomedica personalizzata e olistica, mirata al singolo paziente nella sua interezza

069337

Ritaglio stampa ad uso esclusivo del destinatario, non riproducibile.

www.ecostampa.it

Nuove conoscenze impongono alla ricerca biomedica di mutare il metodo di indagine

ficativi sono il Broad Institute di Harvard e il MIT, creato nel 2003 per "portare il potere della genomica alla medicina" (*to bring the power of genomics to medicine*). Anche i grandi centri di ricerca anglosassoni hanno colto questo cambiamento, stanno voltando pagina e creando al proprio interno interi istituti dedicati alla biologia dei sistemi, all'analisi su ampia scala del genoma umano nelle diverse malattie, alla messa a punto di tecnologie di ricerca per immagini in vivo degli elementi cellulari, alla risposta individuale e geneticamente determinata ai farmaci (farmacogenetica).

In questo momento di grande fermento e cambiamento, l'Italia è alla finestra, non si comprende bene se per incoscienza o incapacità di visione. Va però detto che il cambiamento in corso avrà risvolti pesanti sulla ricerca italiana. Nei prossimi anni scomparirà la frammentazione, scompariranno i piccoli centri o laboratori basati sull'eccellenza dei singoli e l'iniziativa individuale. Solo quelle istituzioni che saranno in grado di investire e attrezzarsi a raccogliere queste nuove sfide, di creare sistema e di fare gioco di squadra continueranno a giocare nella "serie A" della ricerca europea e internazionale e rimarranno polo di attrazione per l'industria farmaceutica.

Il cambiamento in corso avrà risvolti pesanti sulla ricerca italiana: scompariranno i piccoli laboratori basati sull'eccellenza dei singoli e sull'iniziativa individuale

Solo quelle istituzioni che accanto a questo cambiamento strutturale sapranno affiancare un cambiamento che consenta di formare una nuova classe di giovani ricercatori preparati grazie a corsi di laurea in medicina fortemente orientati alla ricerca (*M.D., Ph.D. program*) e all'approccio olistico al malato, a corsi di laurea in biotecnologie avanzate, a dottorati di ricerca internazionali, a scuole di alta formazione ecc.

Per affrontare questa sfida il San Raffaele ha già pronta una risposta: il DIBIT 2 in cui sorgerà un grande istituto di tecnologie avanzate con la genomica funzionale, la bioinformatica e la biologia dei sistemi (*desk-top medicine*). In questo centro gli scienziati diventeranno al tempo stesso protagonisti e utenti e potranno avere accesso ai grandi macchinari e alle competenze multidisciplinari necessarie a realizzare quell'analisi, di cui abbiamo parlato sopra, il *wide genome approach* per l'analisi delle malattie complesse, la farmacogenetica e genomica, l'oncologia molecolare, le cellule sta-

069337
Ritaglio stampa ad uso esclusivo del destinatario, non riproducibile.

·KOS·
Bimestrale
Data 04-2008
Pagina 52/61
Foglio 10 / 10

www.ecostampa.it

minali, la terapia genica. Il DIBIT 2 con la ristrutturazione della ricerca in grandi aggregazioni tematiche focalizzate su aree terapeutiche e piattaforme tecnologiche all'interno delle quali ricercatori di base, ricercatori clinici, scienziati con competenze multidisciplinari potranno confrontarsi e lavorare insieme. Tutto ciò nel contesto di un grande ospedale universitario, che non solo permetterà lo studio di un gran numero di pazienti, ma che avrà sempre più modo di trasferire al letto del malato i risultati delle ricerche scientifiche e di fornire continui stimoli e idee alla ricerca di base (*from bench to bedside and back*).

E più in generale l'Italia? Come affronterà l'Italia questa nuova sfida nel campo della ricerca biomedica? Difficile rispondere! Ci vorrebbe una buona dose di coraggio per dire: investiamo, crediamo nella ricerca e facciamo sistema. Ma forse questo coraggio si può trovare guardando al futuro invece che al presente, a ciò che vogliamo lasciare domani (quale eredità?) più che a ciò che ci occorre oggi. Infatti, se si analizza attentamente la storia dell'Europa, in cui è evidente come i paesi che vent'anni fa hanno scelto di puntare sulla ricerca scientifica siano oggi i paesi a più alto indice di sviluppo, il coraggio diventa (deve diventare) azione.

Solo le istituzioni che investiranno attrezzandosi per le nuove sfide, riusciranno a emergere sullo scenario internazionale

Scienza e Società Observa, annuario 2008.
Tamas Bartfai, Graham Lees, *Drug Discovery: from Bedside to Wall Street*, Elsevier, 2005.
Max Perutz, *È necessaria la scienza?*, Baldini e Castoldi, 2000.
Richard Phillips Feynman, *The Meaning of It All: Thoughts of a Citizen Scientist*, Perseus Book, 1998.

Maria Grazia Roncarolo, *Professore Ordinario in Pediatria, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Vita-Salute San Raffaele e Direttore Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica (HSR-TIGET)*

069337
Ritaglio stampa ad uso esclusivo del destinatario, non riproducibile.