

# medicina

“ Finora il «riposizionamento» di una molecola era frutto solo di «serendipità», cioè del caso combinato con l'intuizione

**Terapia** Software capaci di incrociare le caratteristiche delle molecole con la genomica potrebbero rivoluzionare la ricerca

## La carica dei farmaci «riciclati»

Nuove indicazioni per le vecchie medicine grazie alla bioinformatica

**F**inora si è trattato soprattutto di colpi di fortuna, o meglio, di quella combinazione di caso e acume che gli anglosassoni chiamano *serendipità*: l'intuire, per esempio, che la vasodilatazione indotta dal sildenafil, pericolosa nei cardiopatici per i quali il farmaco era stato inizialmente pensato, poteva essere provvidenziale in chi aveva disturbi di erezione. O l'immaginare che l'effetto collaterale più pericoloso dell'aspirina, cioè la capacità di favorire i sanguinamenti, ostacolando l'aggregazione delle piastrine, poteva diventare preziosa quando l'obiettivo è evitare la formazione di trombi nei vasi sanguigni. «Anche il nostro è un caso di questo genere — racconta Enzo Bonora, primario di endocrinologia a Verona —. Una paziente diabetica, in cura con l'insulina da anni, si ammalò di leucemia mieloidica cronica: la trattammo con l'imatinib, farmaco mirato per queste forme tumorali, e la sua glicemia scese al punto da dover sospendere la cura per il diabete». Una segnalazione che tra l'altro ha contribuito a gettare nuova luce su malattie in apparenza così diverse come il diabete e i tumori. «Un altro vecchio farmaco rinato a una nuova vita è la

metformina, uno degli anti-diabetici più tradizionali e ben conosciuti — prosegue l'esperto —. Già viene usato, al di là delle sue indicazioni iniziali, per ristabilire la fertilità nelle donne con policistici ovarica. Ma l'osservazione che i diabetici che lo prendono si ammalano meno di cancro candida questo medicinale anche a essere usato, un domani, a scopo preventivo».

Ora però il *drug repositioning* cioè la ricerca di nuove indicazioni per sostanze già esistenti non si affida più solo al caso. L'obiettivo è oggi perseguito in maniera sistematica, nelle aziende farmaceutiche come negli istituti di ricerca, soprattutto grazie all'apporto della bioinformatica, che permette di elaborare un'enorme quantità di dati in breve tempo.

Si è cominciato analizzando la struttura delle molecole, verificando, come in un puzzle, se lo stesso pezzo (il farmaco) potesse incastrarsi in altre posizioni all'interno della cellula. Poi si è passati a esaminare gli effetti delle varie sostanze sulla produzione di particolari proteine, sul metabolismo della cellula o sull'attività dei geni.

Un software dell'Università di Stanford è stato paragonato

dai suoi autori a un sito per cuori solitari. «Il programma infatti ha cercato di accoppiare 100 malattie con 164 medicinali, cercando nel data base dei National Institutes of Health i risultati di migliaia di studi di genomica» spiega Atul Butte, che ha coordinato il lavoro. «In pratica, cercavamo sostanze capaci di produrre sull'attività dei geni effetti opposti a quelli ritenuti alla base delle diverse malattie. Due ipotesi emerse da questa analisi sono state poi confermate in laboratorio: l'antiepilettico topiramato ha ridotto i sintomi di malattie infiammatorie intestinali come morbo di Crohn e colite ulcerosa; l'antiulcera cimetidina ha ritardato la crescita del tumore polmonare».

L'anno scorso, in uno studio pubblicato su *Proceedings of the National Academy of Science* (Pnas), Francesco Iorio, dell'Istituto Telethon di Genetica e Medicina di Napoli (Tigem), con una tecnologia analoga, ha esaminato in quale modo più di un migliaio di farmaci, praticamente tutti quelli approvati dalla Food and Drug Administration americana, modificavano l'espressione dei geni nelle cellule. «Così facendo abbiamo potuto raggruppare le sostanze in relazione al loro meccanismo di azione — spiega Diego Di

Bernardo, ingegnere responsabile del Laboratorio di biologia dei sistemi dello stesso istituto — e abbiamo scoperto che un vasodilatatore in uso in Giappone, il fasudil, potrebbe essere utile in malattie neurodegenerative come l'Alzheimer».

Italiana è anche la scoperta che l'idrossiclorochina, un antimalarico molto diffuso, potrebbe recare benefici ai malati di Aids. Con questo vecchio medicinale a poco prezzo e facilmente reperibile nelle zone del mondo in cui l'Hiv miete più vittime, Mario Clerici, dell'Università di Milano, ha ristabilito i livelli di linfociti T in una ventina di pazienti in cui la terapia antivirale non era riuscita a raggiungere questo obiettivo. Riciclare i farmaci, quindi, è vantaggioso per tutti: le aziende ottimizzano gli investimenti e i pazienti hanno maggiori speranze di trovare più rapidamente un rimedio per i loro disturbi, senza rischiare brutte sorprese. Troppo spesso infatti gli effetti collaterali indesiderati compaiono solo dopo che le nuove molecole sono entrate sul mercato e prese da centinaia di migliaia di persone. Usare sostanze vecchie e già collaudate, sebbene per altri scopi, oltre che essere più economico, offre invece molte più garanzie.

**Roberta Villa**

© RIPRODUZIONE RISERVATA

### I vantaggi

Dei farmaci già studiati si conosce la tollerabilità e non ci sono costi di sviluppo

### In laboratorio

Trattamenti innovativi con il recupero di sostanze già testate

**Applicazioni**

**L'oncologia  
al centro  
della scena**

«Molte sostanze, messe a punto per altri scopi, si sono rivelate utili contro alcuni tumori» spiega Antonella Isacchi, responsabile del dipartimento di biotecnologie del Nerviano Medical sciences.

Come la talidomide, ritirata nel 1961 per aver provocato la nascita di 1500 bambini focomelici: il meccanismo con cui bloccava la crescita degli arti in fase di sviluppo viene oggi utilizzato per curare alcune forme tumorali. Più raramente accade il contrario, anche se il primo farmaco rivelatosi efficace contro l'Aids, la zidovudina (Azt), era stato inizialmente proposto come antitumorale.

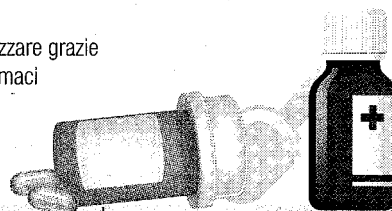
«Le nuove tecniche ci permettono poi di prevedere se un farmaco nato per un tumore potrà essere utile per altri — aggiunge Marco Foiani, direttore scientifico dell'Ifom di Milano (Fondazione Istituto di Oncologia Molecolare) — e ci consentono di ripescare farmaci che non sembravano utili sulla totalità dei pazienti, mentre possono esserlo molto su quelli con particolari caratteristiche genetiche».



Fino a poco tempo fa una nuova indicazione per un farmaco si scopriva per caso (serendipity), per esempio perché si notava che un effetto collaterale poteva rivelarsi utile per altre condizioni rispetto a quella per cui il farmaco era stato concepito o studiato, come è capitato, per esempio, con il Sildenafil (meglio noto come Viagra) che avrebbe dovuto essere un antipertensivo



Oggi il riposizionamento di un farmaco si può realizzare grazie a software che incrociano le caratteristiche dei farmaci con quelle genomiche delle malattie



**I CASI PIÙ FAMOSI**

PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE ORIGINALE	INDICAZIONE SUCCESSIVA
<b>Acido acetilsalicilico</b>	<i>Febbre, dolore, infiammazione</i>	Prevenzione cardiovascolare
<b>Dapoxetina</b>	<i>Depressione</i>	Eiaculazione precoce
<b>Clorpromazina</b>	<i>Vomito</i>	Disturbi psichiatrici
<b>Ropinirolo</b>	<i>Iperensione arteriosa</i>	Morbo di Parkinson, sindrome delle gambe senza riposo
<b>Celecoxib</b>	<i>Dolori articolari e stati infiammatori</i>	Poliposi adenomatosa familiare
<b>Eflornitina</b>	<i>Parassitosi (tripanosomiasi)</i>	Irsutismo femminile (crema)
<b>Finasteride</b>	<i>Ipertrofia prostatica</i>	Calvizie
<b>Minoxidil</b>	<i>Iperensione</i>	Calvizie
<b>Paclitaxel</b>	<i>Tumori</i>	Medicazione degli stent coronarici per impedire la riocclusione
<b>Raloxifene</b>	<i>Tumore del seno e della prostata</i>	Osteoporosi
<b>Sildenafil, tadalafil</b>	<i>Iperensione e malattie di cuore</i>	Disfunzione erettile
<b>Talidomide</b>	<i>Insomnia e nausea</i>	Mieloma multiplo, eritema nodoso nella lebbra
<b>Zidovudina</b>	<i>Tumori</i>	Aids

**1-2 MILIARDI DI DOLLARI** investimento medio necessario per la ricerca e lo sviluppo di un nuovo farmaco

**Sui 50 farmaci più venduti negli USA nel 2004**



**84%** ha ricevuto indicazioni aggiuntive dopo la sua approvazione



7/12/2009

**Investimenti**

# 13

**Gli anni necessari  
per sviluppare  
un preparato ex novo**

Servono in media 13 anni di lavoro e più di un miliardo di dollari per portare un farmaco sugli scaffali delle farmacie, dal momento dell'idea iniziale. «Questo anche perché nel 95% dei casi circa la sostanza che sembrava promettente finisce per rivelarsi inefficace o troppo tossica» ha dichiarato Francis Collins, direttore dei National Institutes of Health statunitensi. «Occorre quindi mettere in campo tutte le risorse disponibili per sfruttare al meglio i medicinali che già sono sul mercato o le molecole che hanno già superato i test di sicurezza e il cui sviluppo è stato poi per varie ragioni abbandonato».

Altra cosa è invece la tentazione, in cui cadono talvolta le aziende farmaceutiche per rientrare del tempo e del denaro spesi per mettere a punto le sostanze, di "inventare" nuove malattie per vecchi farmaci, o amplificare l'importanza di disturbi comuni, per offrire un mercato a sostanze su cui si sono fatti investimenti che rischiano altrimenti di andare perduti. Questo fenomeno non è chiamato *drug repositioning*, ma *disease mongering*.

