

IL FARMACO: STORIA DI UN PROTAGONISTA DELLA MEDICINA

di Vittorio A. Sironi*

Una lunga evoluzione caratterizza l'uso e l'invenzione dei farmaci. Si parte dall'antichità, dove i farmaci coincidevano con particolari vegetali. Questa impostazione ebbe lunga vita; solo all'inizio dell'800 nacque la farmacologia chimica, che permetteva di creare dei farmaci sintetici. Nel 900 compaiono farmaci in grado di debellare le infezioni: prima i sulfamidici, poi gli antibiotici. Un'autentica «esplosione farmacoterapica» avviene nel secondo dopoguerra, creando anche la necessità di garantire l'assenza di gravi effetti collaterali e la presenza di una reale efficacia terapeutica dei medicinali in commercio. Infine in tempi recenti, nascono la nanofarmacologia e la tecnologia a mRNA.

* Università degli Studi di Milano-Bicocca

Per attenuare i disturbi di una semplice influenza o per vincere una più complessa broncopneumonia, per risolvere un fastidioso mal di testa o per combattere la progressione dell'artrite, per superare il dolore di un trauma e per far tornare entro valori normali la pressione arteriosa, i livelli di colesterolo o il tasso di glicemia oggi abbiamo a disposizione strumenti efficaci e abbastanza sicuri: i farmaci. Il lungo cammino che ha portato alla nascita dei farmaci che noi oggi utilizziamo è stato avventuroso e complesso, ricco di affascinanti conquiste e di cocenti delusioni.

Dalle pratiche magiche ai farmaci vegetali

La ricerca di rimedi efficaci contro il dolore e le malattie è sempre stata una preoccupazione costante dell'uomo, sin dall'epoca preistorica. Il riscontro casuale delle proprietà benefiche di erbe, di acque sorgive, di cibi ne legittimavano l'uso come «rimedio curativo». L'azione terapeutica veniva poi potenziata con il ricorso a pratiche magico-religiose, in grado di facilitare la guarigione scacciando dal corpo del malato lo «spirito cattivo» ritenuto responsabile, secondo la concezione animistica, della malattia.

Olio di ricino, melograno, tannino, oppio, aloe e menta erano parte integrante del comune bagaglio farmacologico degli Egizi, mentre nella medicina greca - dominata dalla «concezione umorale» di Ippocrate (460-377 a.C.) secondo la quale la malattia era causata da un difetto o da un eccesso di uno dei quattro umori presenti nel corpo umano (sangue, flemma, bile gialla e bile nera) - veratro, elleboro nero, bella-



donna e ruta erano le sostanze più comunemente impiegate per preparare i medicinali adatti a curare i malati: purganti, narcotici, diaforetici, diuretici ed emetici.

Nei primi secoli dopo Cristo, la medicina classica greca e romana – come elencavano in modo preciso e analitico Dioscoride Pedanio (attivo in Asia minore tra il 40 e il 60 d.C.) e poi Galeno (129-212 d.C.) nelle loro opere mediche – aveva a disposizione un gran numero di sostanze medicamentose: 650 di origine vegetale, 85 di origine animale e 50 di origine minerale.

La fine dell'Impero Romano d'Occidente (476 d.C.) spalancava le porte dell'Europa al Medio Evo e consegnava all'emergente civiltà araba il primato della conoscenza in ambito medico e farmacologico. In ambito terapeutico la cura con le erbe costituiva uno dei cardini della medicina araba. Accanto a questo sapere d'importazione orientale, una preziosa opera di approfondimento delle proprietà medicamentose delle piante medicinali si svolgeva prima nel silenzio dei monasteri e dei conventi e poi nelle chiassose aule delle nascenti università. La medicina monastica conservava e tramandava le conoscenze dell'antica farmacologia vegetale, arricchendola con la scoperta di sempre nuove capacità curative delle erbe coltivate nei «giardini dei semplici». La medicina medioevale e rinascimentale raccoglieva, catalogava e descriveva in eleganti erbari le piante medicinali coltivate negli «orti botanici».

Il Rinascimento, rinnovando la cultura europea, contribuì anche al cambiamento scientifico. In medicina la «rivoluzione» fu operata da Andrea Vesalio (1514-1564), autore del *De humani corporis fabrica* (1543), un'opera nella quale una visione completamente nuova dell'anatomia umana divenne la chiave per aprire le porte a una concezione rinnovata di tutta la medicina. In campo farmacologico una rivoluzione analoga venne effettuata da Paracelso (1493-1541) che contrappose alla concezione terapeutica ippocratico-galenica *contraria contrariis curantur* (i mali si curano con i loro contrari) l'aforisma *similia similibus curantur* (i simili curano i simili), col quale giustificava l'uso generoso del laudano (tintura d'oppio) per il dolore o del mercurio per la sifilide.

Egli proponeva una terapia protochimica, basata sulla trasformazione alchemica dei metalli, piuttosto che la semplice cura centrata sui rimedi vegetali: una farmacologia di «rottura» e di «contestazione» nei confronti del passato.

La nascita della farmacologia chimica

Una contestazione analoga caratterizzò, nei due secoli successivi, la concezione puramente «meccanica» degli eventi morbosi, aprendo le porte ad una visione più «chimica» dei fenomeni patologici, premessa fondamentale per la nascita di una farmacologia razionale (chimica e non più solo alchemica) e sperimentale (verificata e non più solo empirica) dei rimedi curativi. Una farmacologia che – come la medicina – fu profondamente rinnovata nell'Ottocento grazie soprattutto alle concezioni originali di tre geniali scienziati: la «medicina sperimentale» di Claude Bernard (1813-1878), la «teoria dei germi» di Louis Pasteur (1822-1895) e la «patologia cellulare» di Rudolf Virchow (1821-1902).

La prima poneva l'accento sull'importanza di correlare correttamente e sperimentalmente cause ed effetti sia in campo patologico che terapeutico; la seconda dimostrava l'esistenza di organismi viventi invisibili a occhio nudo (microbi) all'origine di eventi fisiologici e patologici; la terza poneva l'accento sull'importanza delle modificazioni cellulari nei processi patologici, indicando la cellula (il mattone costitutivo di ogni organismo biologico) quale bersaglio principale sul quale dovevano agire i farmaci.

La chimica farmaceutica riuscì nei primi decenni dell'Ottocento a isolare dalle piante medicinali (soprattutto china, oppio, tabacco e caffè) il «principio attivo» responsabile dell'effetto curativo (chinina, morfina, nicotina, caffeina), purificandolo e iniziandone la produzione in grande quantità, in modo da renderlo disponibile per le indagini sperimentali degli scienziati e per l'uso terapeutico da parte di medici e farmacisti.

In ambito farmacologico, oltre a questa importante conquista, la vera novità dell'Ottocento fu la nascita dei *farmaci sintetici*: non più estratti di sostanze vegetali, animali



Paracelso
(Einsiedeln, 14 novembre 1493 – Salisburgo, 24 settembre 1541)

o minerali presenti in natura, ma composti «costruiti» artificialmente in laboratorio mediante «sintesi chimica», in grado di svolgere un'azione farmacologica selettiva ed efficace sull'organismo malato (come aveva teorizzato Rudolf Virchow), verificabile sperimentalmente (come aveva suggerito Claude Bernard). Questa «rivoluzione farmacologica» avviò il processo di industrializzazione della produzione farmaceutica, facendo del farmaco un rimedio innovativo per le sue enormi capacità curative e per la sua ampia e facile disponibilità, ma anche un prodotto in grado di determinare un rilevante profitto economico e come tale sottoposto alle rigide regole del mercato commerciale.

Le nuove modalità di produzione farmaceutica rispondevano anche ai bisogni emergenti dalla rapida trasformazione che la società stava subendo in seguito al fenomeno dell'industrializzazione: inurbamento, aumento delle malattie infettive, peggioramento della qualità della vita, necessità di mantenere al massimo integra la forza-lavoro.

I paesi di cultura e lingua tedesca furono quelli dove per il concorrere di molteplici fattori (presenza di una importante tradizione chimica, disponibilità economica di grandi capitali, forte capacità imprenditoriale) l'industria farmaceutica si sviluppò soprattutto come continuazione o filiazione di quella chimica dei coloranti: Bayer e Hoechst (1863), Basf (1865) e Schering (1871) in Germania, Ciba e Geigy (1884), Sandoz (1886) e Hoffman-La Roche (1894) in Svizzera furono le prime e principali industrie di farmaci a nascere verso la fine dell'Ottocento.

La ricerca di sostanze capaci di alleviare il dolore o esplicitare un'efficace azione antifebbrile rappresentava a quel tempo il principale obiettivo da raggiungere. La *Fenacetina*, introdotta sul mercato nel 1888 dalla Bayer, fu il primo vero farmaco sintetico clinicamente utilizzato prodotto dall'industria farmaceutica.

Nel 1899, sempre la Bayer, metteva in commercio un altro composto destinato a diventare famoso, l'*Aspirina* (acido salicilico), valido rimedio e più tollerato del semplice acido salicilico (questo noto e usato da tempo) contro dolori, febbri e reumatismi.

Nei paesi di lingua e cultura latina (Italia e Francia in particolare), invece, l'industria farmaceutica prese l'avvio dalla trasformazione dei numerosi laboratori che affiancavano le botteghe degli speziali, i più intraprendenti dei quali (come a Torino Giovan Battista Schiapparelli nel 1823, a Milano Carlo Erba nel 1853, Ludovico Zambelletti nel 1864 e Roberto Giorgio Lepetit nel 1868) diedero vita a importanti stabilimenti farmaceutici destinati a segnare la storia farmacologica europea.



Fenacetina



Carlo Erba (1811—1888)

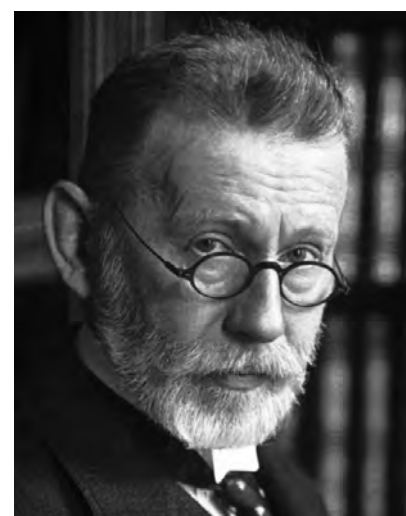
Dall'evoluzione dei farmaci di sintesi all'esplosione farmacoterapica

Agli inizi del Novecento, se i nuovi farmaci sintetici erano riusciti ad affrontare positivamente sintomi come il dolore e la febbre, non erano però ancora riusciti ad incidere su quell'autentico flagello dell'umanità rappresentato dalle infezioni. L'impiego di sieri e vaccini (soprattutto per la difterite) e il ricorso al chinino (per la malaria) avevano certamente fornito un contributo importante, ma non sufficiente.



Salvarsan, il primo chemioterapico antilue

Nel 1910 un nuovo farmaco messo in commercio dalla Hoechst, il *Salvarsan*, per combattere la sifilide (una malattia infettiva a elevata diffusibilità), sembrò suscitare migliori speranze e dischiudere nuovi orizzonti. Era il frutto delle ricerche di un geniale scienziato, Paul Ehrlich, convinto assertore dell'importanza della «chemioterapia» nella lotta contro le malattie: la possibilità cioè che una sostanza sintetica – il farmaco – introdotta dall'esterno nell'organismo malato potesse agire, per affinità chimica, come una «pallottola magica» in grado di colpire selettivamente la causa del morbo e debellare il male. Il *Salvarsan* non si dimostrò purtroppo all'altezza delle aspettative nella cura della sifilide, ma la sua idea era sostanzialmente corretta. Alcuni anni dopo, nel 1932, la scoperta della prima vera classe di farmaci efficaci contro le infezioni, i sulfamidici, nasceva proprio grazie all'intuizione di Ehrlich.



Paul Ehrlich (1854-1915)

La lotta contro le malattie infettive ottenne la sua vittoria definitiva durante gli anni della II Guerra Mondiale, allorché nel 1942 s'iniziò la produzione e l'impiego medico della penicillina, una sostanza prodotta da una muffa, le cui proprietà antimicrobiche erano stata casualmente scoperte nel 1929 da Alexander Fleming (1881-1955). Da allora l'impiego degli antibiotici (di cui la penicillina fu il primo rappresentante) ha salvato milioni di vite e cambiato il destino dell'umanità.

Grazie alla «chimica biologica» - che nel Novecento ha integrato le conoscenze della chimica inorganica e organica del secolo precedente permettendo di scoprire ormoni (1905) e vitamine (1911) - anche gravi malattie provocate da carenza (come lo scorbuto o la pellagra) o patologie endocrine (come il diabete mellito e i disturbi tiroidei) hanno potuto essere sempre meglio curate.

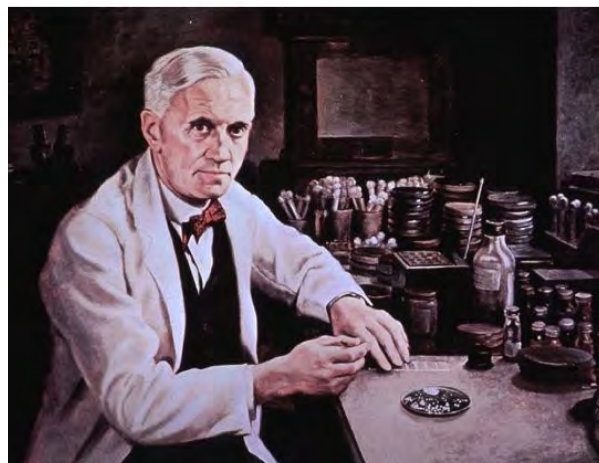
Daniel Bovet (1907-1992), premio Nobel per la medicina nel 1957, è lo scienziato a cui la farmacologia moderna deve i maggiori contributi. Nel 1937 compie studi fondamentali sull'istamina e sulle sostanze antagoniste (*antistaminici*) e successivamente, nel 1947, con le ricerche sulla gallamina apre la strada ai *curari sintetici*. In particolare, le ricerche sulle *fenotiazine*, prodotti ad azione antistaminica noti da tempo, ma mai adeguatamente indagati, portano nel 1952 all'uso clinico come sedativo in alcune forme di psicosi della *clorpromazina (Largactil)* da parte di Jean Delay (1907-1987) e Pierre Deniker (1917-1988), segnando l'inizio ufficiale della «psicofarmacologia». L'impiego di *sali di litio* (iniziato nel 1949) e la scoperta di farmaci ad azione antidepressiva (*anti-MAO* e *triciclici*, rispettivamente 1952 e 1957) forniscono ben presto nuovi mezzi per affrontare in modo radicalmente diverso rispetto al passato i gravi problemi della patologia psichiatrica, aprendo la porta della speranza e della libertà a migliaia di esseri infelici destinati prima di allora a languire, sovente per tutta la vita, nelle «prigioni della follia», i manicomi.

Una nuova classe di «tranquillanti minori», le *benzodiazepine*, scoperte da Leo Sternbach (1908-2005), a partire dal 1960 si rivela assai efficace per controllare l'ansia e ridurre l'insonnia. Clordiazepossido (*Librium*, 1960) prima e diazepam (*Valium*, 1963) poi sono i capostipiti di una famiglia di composti che ha mutato profondamente la vita di milioni di persone di tutto il mondo: migliorandola indubbiamente talvolta, ma creando spesso fenomeni di autentico gratuito consumismo farmacologico e di grave, ingiustificabile e inaccettabile farmacodipendenza.

Un'autentica «esplosione farmacoterapica» sconvolge il mondo della medicina e della farmacologia nel secondo dopoguerra, a partire soprattutto dagli anni Cinquanta. Dopo gli sviluppi della psicofarmacologia vengono scoperti e sintetizzati nuovi e più potenti antibiotici (rifamicina, 1957; ampicillina, 1961), alcuni ad azione antimicotica (nistatina, 1950; griseofulvina, 1958), sostanze attive contro la tubercolosi (PAS, 1946; isoniazide, 1952), più attivi antispastici, analgesici e antinfiammatori non steroidei (FANS) che permettono in alcune malattie croniche, valide alternative all'uso del *cortisone* (impiegato in terapia nel 1949). La cura del diabete mellito si arricchisce grazie all'introduzione degli *antidiabetici orali* (1955), mentre la scoperta e l'impiego dei *contraccettivi* (1956) rende per la prima volta nella storia l'umanità in grado di controllare le nascite.

Anche malattie neurologiche ritenute inguaribili (come il morbo di Parkinson) si giovano dell'introduzione in terapia della L-Dopa (1960), in grado di contrastare gli effetti devastanti del male. Iniziano ad essere impiegati anche i primi diuretici e i primi betabloccanti ad azione ipotensiva e cardioprotettiva. Il ricorso sistematico agli antielmintici, la scoperta e l'uso di nuove vitamine, la diffusione della vaccinazione antipoliomielitica, l'estensione dell'impiego di preparati chemioterapici nella lotta ai tumori portano a un graduale progressivo miglioramento nella terapia di molte forme patologiche.

In questo apparentemente inarrestabile processo di «progresso» farmaceutico e di «ottimismo» medico nel 1960 il dramma e il clamore che suscita nel mondo la tragedia del *Talidomide* (un farmaco per vincere l'insonnia, apparentemente sicuro, ma che, se assunto da donne in gravidanza, provocava gravissime malformazioni al feto nascituro) impone agli inizi degli anni Sessanta una pausa di riflessione sul potere dell'industria farmaceutica e sulla sicurezza dei farmaci: utili ma allo stesso tempo potenzialmente pericolosi.



Alexander Fleming

Diventa evidente la necessità di creare una legislazione nuova, intesa a promuovere una corretta sperimentazione farmaceutica e clinica dei farmaci, onde garantire l'assenza di gravi effetti collaterali e la presenza di una reale efficacia terapeutica dei medicinali messi in commercio. Si ridimensiona in tal modo anche il potere dilatante e non sufficientemente controllato dell'industria farmaceutica.

Se l'industria, grazie ai suoi capitali economici e umani, è un motore importante della ricerca farmacologica, è soprattutto grazie all'opera paziente e costante degli scienziati dentro le università e le istituzioni pubbliche che vengono tracciate le linee guida dell'attuale ricerca farmacologica. In particolare la farmacologia dei mediatori chimici, delle amine e dei peptidi biologici, degli oppioidi endogeni (encefaline e endorfine), la farmacologia cellulare e subcellulare, la farmacologia dei processi immunitari e del sistema nervoso centrale, di quello endocrino.

Così, accanto alla tradizionale farmacologia *teorica* e *sperimentale*, è andata nascendo una nuova farmacologia *clinica*, intesa come scienza applicativa per un uso razionale del farmaco in ambito sanitario, che ha nella *farmacovigilanza* (attenta a scoprire gli effetti collaterali negativi dei farmaci), nella *farmacoepidemiologia* (intesa come valutazione quantitativa sull'uso e sull'abuso dei farmaci) e nella *farmaco-economia* (intesa come rapporto costi-benefici, soprattutto per quanto riguarda la spesa pubblica) le sue principali espressioni.

Molti farmaci innovativi vengono scoperti e commercializzati negli ultimi decenni del Novecento: anti-H2, come la cimetidina (1972), e inibitori della pompa protonica, come l'omeprazolo (1994) e i suoi derivati, attivi nell'ulcera peptica; immunosoppressori, come la ciclosporina, e antivirali, come l'aciclovir (1984); nuovi calcioantagonisti, ACE-inibitori, agonisti dell'angiotensina II per il controllo della pressione arteriosa e la cardioprotezione; statine (1989) per il controllo delle ipercolesterolemie familiari; antiprostatici, come la finasteride (1993); antiemcranici selettivi, come i triptani (1994); più efficaci e sicuri antidepressivi, come gli inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) (1992), e antipsicotici innovativi, come la clozapina e il clopentixolo (1996). Queste molecole, spesso capostipiti di nuove classi di farmaci, dovrebbero (il condizionale è d'obbligo) essere il frutto non solo di una attenta ricerca, ma anche di una più accurata valutazione del rapporto tra rischi e benefici.

Il farmaco infatti ha sempre, accanto ad un'azione benefica, anche un'azione dannosa sull'organismo nel quale viene introdotto: è solo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio che ne deve guidare l'uso in ambito clinico, distinguendo tra *azione farmacologica* (cioè interazione biochimica con l'organismo, non sempre automaticamente «curativa» o «benefica») e *azione terapeutica* (vale a dire la capacità del prodotto di intervenire sulle cause della malattia – per esempio distruggendo agenti patogeni quali i microbi – consentendo la guarigione e/o, in alternativa, sopprimendo le manifestazioni sintomatologiche delle forme morbose, riducendo il dolore e migliorando realmente la qualità della vita del malato).

L'approccio biotecnologico

Negli ultimi decenni l'impiego in medicina e in farmacologia di *tecnologie informatiche* e di *tecniche biologiche* ha aperto strade innovative, offrendo opportunità di grande interesse speculativo e applicativo. L'informatizzazione e le tecnologie biomediche, intersecandosi a più riprese lungo la loro parallela evoluzione con la tradizionale chimica biologica e farmacologica, hanno cambiato sia il modo di pensare che di lavorare in ambito medico-farmacologico.

L'approccio tradizionale dei farmacologi era in passato basato esclusivamente sullo studio e sulla comprensione dei meccanismi fisiologici e patologici, mentre l'identificazione di possibili agenti terapeutici si basava su modelli animali come sistema rivelatore. La ricerca farmacologica era caratterizzata da programmi di *screening* effettuati su grandi raccolte di molecole ottenute per sintesi chimica per verificarne l'affinità nei confronti di specifici *targets* biologici e valutarne l'efficacia terapeutica, mentre l'uso delle poche proteine disponibili come potenziali farmaci era limitato dalla necessità di ricorrere a tecniche di estrazione da sorgenti di origine naturale.

I modelli animali utilizzati sino agli anni Sessanta del Novecento erano costituiti quasi totalmente da patologie indotte da agenti fisici, chimici o biologici e in un piccolo

numero di patologie animali spontanee. Scopo primario del modello animale era quello di evidenziare un effetto favorevole (di natura fisiologica e/o istologica) sulla patologia indotta. Nei decenni successivi furono introdotte tecniche che consentivano di generare *animali transgenici* dotati di caratteristiche tali da renderli utilizzabili, nel versante della ricerca, come perfetti modelli sperimentali di patologie specifiche o, nel versante della produzione, come fornitori naturali della proteina codificata dal gene inserito.

Negli ultimi tre decenni del Novecento l'approccio farmacologico diretto *in vivo*, grazie alle conoscenze relative agli enzimi e ai recettori immagazzinate attraverso sistemi informatici, iniziava a trasformarsi in un approccio che utilizzava metodologie *in vitro*, rese ancora più veloci e potenti attraverso sistemi di elaborazione informatica dei dati.

La scoperta della struttura a doppia elica del DNA effettuata nel 1953 da James D. Watson (1928 -) e Francis H. C. Crick (1916-2004), vincitori del premio Nobel nel 1962, diede inizio a un processo di conoscenze che, in breve tempo, consentì di comprendere i meccanismi biochimici e molecolari che erano alla base del funzionamento del codice genetico degli organismi viventi. Nel giro di pochi decenni la *biologia molecolare* è divenuta il principale elemento di un rivoluzionario cambiamento della medicina e della farmacologia.

L'Ingegneria genetica

Negli anni Sessanta, mentre si completava il quadro di conoscenze empiriche sul codice genetico, s'iniziò a immaginare la possibilità di utilizzare alcuni meccanismi biochimici che consentivano ai batteri di riparare errori di replicazione o di salvaguardare la specie-specificità del materiale ereditario, per costruire artificialmente sistemi in grado di «manipolare» l'informazione genetica.

Vennero così messe a punto e commercializzate procedure operative di *ingegneria genetica* per ricombinare i geni, replicarli mediante clonazione e caratterizzarli sulla base della sequenza specifica delle basi nucleotidiche. L'impiego delle tecniche di «DNA ricombinante» (1973) apriva in ambito farmacologico prospettive nuove e interessanti, quale la possibilità di produrre molecole complesse come le proteine, la cui sintesi è nella maggior parte dei casi impraticabile per via chimica. Sino ad allora i farmaci in commercio era costituiti, oltre che da molecole derivate da sintesi chimica da prodotti di origine naturale contenenti molecole molto complesse - tra le quali appunto le proteine - ottenute per estrazione da organi, tessuti o liquidi biologici animali (come l'insulina, da tessuti di maiale) o umani (come l'ormone della crescita, dall'ipofisi di cadaveri o le gonadotropine, dalle urine di donne gravide o in menopausa).

In ambito farmacologico questa nuova «tecnologia biologica» o *biotecnologia* era destinata a provocare una «rivoluzione» simile a quella innescata a metà Ottocento dalla nascita dei farmaci di sintesi. Dal punto di vista epistemologico le biotecnologie provocarono un analogo terremoto anche in campo medico. La scoperta e il riconoscimento delle alterazioni genetiche all'origine delle manifestazioni patologiche, oltre che a chiarire i meccanismi eziopatogenetici di molte affezioni morbose, apriva la strada a una nuova affascinante possibilità: guarire una malattia introducendo nell'organismo geni in grado di curare le cellule portatrici di geni difettosi, realizzando così una precisa e mirata *terapia genica*.

Sotto la spinta di queste potenzialità terapeutiche che esigevano come presupposto per il successo la precisa conoscenza analitica del corredo cromosomico umano col suo patrimonio genetico, nel 1990 prese avvio un'impresa internazionale mirante a sequenziare l'intero genoma. Il *Progetto Genoma Umano* ha consentito la sua decifrazione, fornendo indicazioni biologiche di non univoca interpretazione, ma aprendo la strada ad applicazioni farmacologiche straordinarie. La conoscenza di ogni singolo gene permette in teoria di identificarne la proteina prodotta, anche se è verosimile che l'assunto «un gene = una proteina» non sia del tutto veritiero, poiché è



probabile che, a seguito di eventi post-traslazionali, dalla proteina codificata da un singolo gene se ne possano generare altre. Tuttavia sulla scorta di queste conoscenze è possibile valutare la funzionalità della singola proteina prodotta dal gene e, una volta definita, decidere quale sia il suo migliore utilizzo farmacologico: come target per piccole molecole, come target di un anticorpo specifico o come agente terapeutico di per sé.

Grandi cambiamenti hanno interessato le modalità di ricerca, progettazione, analisi e produzione dei farmaci. Solitamente il farmacologo per ricercare nuove sostanze medicinali analizzava prodotti naturali oppure realizzava sintesi razionali di composti in grado di legarsi con il target biologico prescelto, modificandone poi in laboratorio la struttura chimica per renderli più affine ai recettori sui quali dovevano agire o migliorarne la risposta terapeutica.

Questo approccio tradizionale è stato prima integrato e poi sostituito con le tecniche di modellistica molecolare informatica: grazie all'uso di computer e di programmi mirati, oggi un farmaco, prima di essere materialmente prodotto, viene progettato e studiato virtualmente (*Computer Drug Modeling* o *Computer-Aided Drug Design*).

Negli ultimi trent'anni l'avvento della *chimica combinatoriale* ha rappresentato un'ulteriore importante svolta nel modo di far ricerca farmacologica nei laboratori dell'università e dell'industria. Costruendo collezioni di numerosi prodotti (biblioteca o *library*) con un alto numero di varianti della struttura fondamentale testandone poi sistematicamente l'attività biologica diventa possibile aumentare moltissimo la probabilità di scoprire molecole attive nei confronti del target desiderato. Ciò è reso possibile grazie all'uso di metodi di screening rapido automatizzato (*High Throughput Screening* o *HTPS*) che si avvalgono di sistemi di elaborazione informatica e di tecniche robotiche. I composti che si mostrano dotati di attività biologica vengono poi ulteriormente e più a fondo studiati, mentre tutti gli altri sono scartati.

Questo nuovo approccio della ricerca ha fatto nascere vere e proprie industrie specializzate nella produzione di vasti archivi di molecole ottenute con la chimica combinatoriale, come la Pharmacoepia (1993) e l'Affymax (1994).

Nel 1982 l'approvazione e la registrazione negli USA dell'insulina umana prodotta con la tecnica del DNA ricombinante dalla Genetech, capostipite delle industrie biotecnologiche - *biotech companies* - e destinata a diventare il principale esempio del nuovo modello di sviluppo economico-industriale in campo farmaceutico, segnava l'inizio «ufficiale» della produzione dei farmaci biotecnologici.

La storia farmacologica di questa nuova «era biotecnologica» mostra tappe significative. Tra l'inizio degli anni Ottanta e la fine degli anni Novanta lo sforzo è stato indirizzato a rimpiazzare le proteine naturali impiegate in terapia con proteine ottenute da cellule geneticamente manipolate. L'insulina naturale, ricavata dal pancreas del maiale, era rimpiazzata da insulina umana ottenuta trasferendo in batteri lo specifico gene. Le gonadotropine, estratte da urine di donne gravide o in menopausa, venivano sostituite con proteine ricombinanti ottenute da cellule di ovaio di roditore ricombinate con i geni umani degli ormoni proteici. Interferone ricombinante era usato in luogo di quello estratto da fibroblasti.

Grazie all'ingegneria genetica venivano così prodotti numerosi *farmaci biologici* come insulina, ormone della crescita, eritropoietina, fattore VIII della coagulazione, gonadotropine, inibitori del plasmogeno, interleuchina-2, interferone alfa e beta, «farmaci antisense» (*antisense drugs*).

Dagli anni Novanta a oggi la potenzialità offerta dalla conoscenza del genoma umano di identificare nuove proteine di interesse farmacologico ha aumentato l'attenzione dei farmacologi e dei ricercatori per le proteine secrete (quelle che entrano in circolo, diverse da quelle che costituiscono la struttura dell'organismo). Questo fatto ha determinato un confronto tra nuove tecnologie biologiche e tradizionali tecniche di ricerca chimica. All'universo delle infinite strutture chimiche possibili si è contrapposto l'universo delle proteine derivabili dalla conoscenza della funzionalità dei geni.

I farmaci del terzo millennio

In questi ultimi anni lo studio delle variazioni genetiche individuali ha consentito di comprendere meglio i fattori che possono influenzare la risposta di ogni singolo paziente ai farmaci. Gli studi di *gnomica*, di *proteomica*, di *trascrittomica*, di *lipidomica* (il cosiddetto mondo degli «omics») hanno aperto orizzonti di conoscenza strabilianti. Oggi la *farmacogenomica* si propone l'ambiziosa prospettiva di poter predire (grazie

a tecnologie basate su *microchips* che consentono rapide indagini molecolari su specifici genotipi) la risposta individuale di un paziente a un farmaco, in modo da valutarne l'eventuale resistenza o l'insorgenza di effetti collaterali significativi, arrivando a ipotizzare l'impiego di un farmaco «su misura» per quel particolare soggetto. Questa nuova farmacologia ha cambiato e sta tuttora cambiando anche le regole dell'industria farmaceutica e del suo mercato.

Nell'arco di venticinque anni gli investimenti che un'industria deve affrontare per sviluppare un nuovo farmaco sono passati da 80 a 800 milioni di dollari, mentre il tempo che si deve attendere prima che un nuovo prodotto venga messo in commercio è slittato da 10 a quasi 15 anni. Questa è stata forse la principale ragione che, negli ultimi vent'anni, da un lato ha provocato la scomparsa – per assorbimento da parte di altre o per mancanza di competitività – di molte industrie del settore e dall'altro ha favorito la fusione fra aziende (*merger*) che ha generato veri e propri giganti farmaceutici i quali, anche se in piccolo numero, sono in grado di controllare e condizionare ricerca e mercato a livello mondiale (*big pharma*). Dalla fusione di industrie che già in precedenza si erano accorpate sono così nate, solo per citarne alcune, NOVARTIS da Ciba-Geigy e Sandoz, AVENTIS da Hoechst e Roussel-Rhone Poulenc-Rorer, GSK da Glaxo Wellcome e SmithKline. Si tratta di un processo ancora in atto, destinato a ridurre sempre più, su scala globale, il numero delle industrie farmaceutiche.

Accanto a queste enormi *maxiindustrie*, lo sviluppo del fenomeno biotecnologico ha favorito la creazione e la proliferazione, soprattutto inizialmente negli Stati Uniti, sede di origine del fenomeno, poi anche in Europa, di migliaia (circa 200 in Italia) di laboratori di ricerca di piccole dimensioni o di minuscole aziende basate su pochi progetti promettenti dal punto di vista biofarmacologico in grado di attrarre capitali privati per consentirne la realizzazione (*biotech companies*). Sono aziende che hanno preso origine separandosi da un'industria più grande o dall'università (*spin-off*) oppure società fondate da un gruppo di ricercatori-imprenditori per elaborare un progetto nuovo (*start-up*).

I nuovi farmaci nasceranno quindi sia nei vasti laboratori nati dalla concentrazione delle medie e grandi industrie farmaceutiche tradizionali, sia nei più esigui studi delle piccole e dinamiche aziende biotecnologiche che hanno beneficiato del successo del loro progetto e del fallimento delle concorrenti in un mercato che non ammette errori.

La medicina di genere

La constatazione che uomini e donne si ammalano in maniera diversa, cioè che la biologia maschile e quella femminile (non limitata ovviamente sole alle differenze degli organi genitali) influenzano in modo differente lo stato di salute, il decorso delle malattie e la risposta alle cure, ha fatto nascere, una quindicina d'anni fa, la *medicina di genere*. E' una disciplina che studia l'influenza del sesso sulle malattie con l'obiettivo di arrivare a formulare terapie più appropriate e personalizzate. Sulla scorta di queste indagini si è sviluppata anche una *farmacologia di genere*, per studiare se e come le risposte ai trattamenti farmacologici sono diverse tra uomo e donna, tenendo in considerazione le variazioni fisiologiche che avvengono nella donna un funzione della ciclicità della vita riproduttiva, dell'età e dell'uso di associazioni estrogeno-progestiniche. Si arriverà forse in tal modo a realizzare appositi farmaci maschili e femminili anche per una stessa patologia, in modo da fornire a ciascun genere una terapia mirata, specifica e parimente efficace.

Sino a pochi anni fa la maggior parte delle patologie e delle relative terapie erano studiate quasi esclusivamente per e nell'uomo. Anche le sperimentazioni cliniche sugli effetti di un nuovo farmaco sono state condotte quasi esclusivamente su maschi giovani, meno su soggetti femminili (per motivi di sicurezza legati soprattutto alle possibili gravidanze) con errori o comunque incompletezza di valutazione. Il problema diventa ancora più complesso se, oltre al genere, si tiene conto dell'età, altro elemento di non poco conto nella sperimentazione farmacologica e clinica, poiché normalmente bambini e anziani – pur avendo una risposta biologico-clinica differente dalle persone adulte di media età – non hanno farmaci appositamente studiati e testati per loro.

Diventa dunque indispensabile ipotizzare una *farmacologia di età* in grado di trovare bioindicatori specifici nella varie fasi della vita, modelli sperimentali più appropriati per la ricerca preclinica e gruppi più omogenei nella ricerca clinica che tengano

conto delle differenze di età oltre che di genere. Farmaci genere-specifici e farmaci età-correlati sono ulteriori tappe di quella *farmacologia personalizzata* che rappresenta la nuova frontiera della ricerca farmacologica del terzo millennio.

La nanofarmacologia

Accanto a questa, un'altra affascinante prospettiva della futura farmacologia è quella aperta dell'uso dei *farmaci molecolari* realizzabili grazie alle *nanotecnologie*, un ambito che prevede la manipolazione della materia a livello molecolare e atomico (cioè con una scala dimensionale inferiore al micrometro, vale a dire tra 1 e 100 nanometri). In questo nanomondo non esistono più confini fra chimica, fisica, ingegneria, matematica e biologia e le modalità d'investigazione di questa nuova scienza non possono che essere multidisciplinari. Le proprietà che la materia assume a dimensioni nanometriche rendono complesse la costruzione e la sperimentazione di nanodispositivi, che però possono fornire prestazioni straordinarie.

L'applicazione medica di queste particolari tecnologie ha dato vita alla nanomedicina: un settore innovativo destinato ad avere un impatto rivoluzionario in ambito diagnostico e terapeutico. In particolare di quest'ultimo settore si occupa la *nanofarmacologia*, che utilizza nanoparticelle (veicoli) per realizzare nanofarmaci dotati di caratteristiche farmacocinetiche e di potenzialità farmacoterapeutiche impossibili per farmaci di grandezza superiore al micrometro.

Questi nanofarmaci sono in grado di agire su bersagli molecolari in modo esclusivo e selettivo (come avviene ad esempio nella farmacologia dell'RNA) e di esplicitare proprietà farmacologiche peculiari: come la possibilità di inglobare un'elevata quantità di farmaco, che è possibile veicolare direttamente sul tessuto malato e nelle cellule patologiche (ad esempio nei tumori), e di consentire, grazie alla maggiore solubilità, una più prolungata esposizione al farmaco; oppure la possibilità di rilasciare contemporaneamente più farmaci, contenuti nella stessa nanoparticella, grazie a farmacocinetiche differenti e appropriate; o ancora la possibilità, utilizzando questi nanoveicoli, di far attraversare senza difficoltà ai farmaci la barriera emato-encefalica, la membrana cellulare e il citoplasma, in modo da raggiungere facilmente i *target* terapeutici.

Diverse metodiche (impiego di liposomi convenzionali o stabilizzati – pegilati con microsfere o nanoparticelle –, uso di polimeri o dendrimeri – molecole con numerosi «uncini» che ne permettono l'ancoraggio alle cellule –, microdispositivi con microchip – MEMS –) sono utilizzate per modificare la biodisponibilità dei farmaci nanomedicati in modo da modulare la risposta terapeutica in funzione dei risultati che si vogliono ottenere.

Un'altra caratteristica dei nanofarmaci è rappresentata dalla *triggered response* (letteralmente «risposta comandata»), cioè dal fatto che essi possano iniziare ad agire solo in risposta a uno specifico segnale attivatore (come ad esempio l'influsso di un campo magnetico o della luce) che consenta alle nanoparticelle di rilasciare localmente il farmaco quando esse hanno raggiunto il proprio bersaglio dentro l'organismo del malato.

Le nanotecnologie rappresentano una prospettiva concreta per dare corpo a quella medicina personalizzata alla quale aspira la sanità del nuovo millennio e per realizzare quella farmacologia individualizzata a cui tende l'approccio terapeutico del futuro.



La tecnologia a mRNA

Infine una prospettiva affascinante e potenzialmente generatrice di una nuova categoria di eccezionali farmaci è quella aperta dalla tecnologia basata sull'acido ribonucleico messaggero (mRNA) che ha trovato la sua applicazione in questi ultimi due anni nella produzione dei vaccini anti-Covid-19. Questi vaccini sono stati i primi farmaci approvati, ma non saranno gli ultimi. La pandemia ha messo sotto i riflettori una tecnologia studiata da oltre un decennio, che ora potrebbe essere applicata a malattie che vanno dalle infezioni virali al cancro e le malattie autoimmuni.

In particolare, l'ondata di interesse e gli investimenti su questa tecnologia stanno favorendo un'accelerazione della ricerca sulle malattie metaboliche ereditarie, causate da geni difettosi che compromettono l'espressione di proteine con ruoli chiave nei meccanismi metabolici, determinando la mancanza di una proteina vitale o l'accumulo di sottoprodotti tossici. Sono spesso fatali o invalidanti, ma potrebbero essere curate sostituendo la proteina mancante o difettosa. È esattamente ciò che gli scienziati sperano di fare con l'RNA messaggero. Nell'organismo, il suo compito è quello di copiare le informazioni contenute nei geni e portare ai meccanismi cellulari lo schema per produrre una specifica proteina. Una sequenza sintetica di mRNA con il giusto schema può essere trasformata in un farmaco e indurre l'organismo a produrre la proteina desiderata.

Riflessione finale

L'*ambiguità semantica* che ha sempre accompagnato la parola farmaco (in greco *pharmakon* significa sia pozione benefica che veleno, in inglese *drug* indica sia il medicamento che la droga) sembra essere uno specchio della sua ambivalenza farmacologica e del reale contenuto curativo: una sostanza la cui azione benefica non è mai disgiunta da un possibile effetto dannoso e per la quale solo il rapporto rischio/beneficio ne giustifica l'uso in determinate circostanze patologiche. A questa dicotomia lessicale si aggiunge, dall'Ottocento in poi, anche un'*ambiguità costitutiva*: esso è un rimedio sanitario efficace e selettivo, ma è anche un prodotto commerciale sottoposto alle rigide regole del mercato e del profitto economico. Ecco perché, a noi che lo usiamo, il farmaco appare sovente come un amico, ma un amico dal cattivo carattere, prezioso quanto pericoloso.

Bisogna dunque farvi ricorso in modo intelligente e moderato, per ottenere il massimo dei vantaggi col minimo dei danni.

Vittorio Alessandro Sironi

(Univerità degli Studi, Milano Bicocca)

Bibliografia

BENEDICENTI A., *Malati, medici e farmacisti. Storia dei rimedi traverso i secoli e delle teorie che ne spiegano l'azione sull'organismo*, Hoepli, Milano, 1924.

FRIGERIO A., *I farmaci dalla natura alle biotecnologie*, "Le Scienze. Quaderni", n. 102, giugno 1998

FUMERO S., *Ricerca e sviluppo nell'industria biotecnologica e farmaceutica*, Bollati Boringhieri, Torino 2003.

GERSHELL L. J., ATKINS J. H., *A brief history of novel drug discovery technologies*, "Nature Reviews Drug Discovery", 2, 321-327, 2003.

LEAKE C. D., *An historical account of pharmacology to the 20th century*, Charles C. Thomas, Springfield, 1975.

NAGLE T., BERG C., NASSR R., PANG K., *The further evolution of biotech*, "Nature Reviews Drug Discovery", 2, 75-79, 2003.

SIRONI V. A., *Le officine della salute. Storia del farmaco e della sua industria in Italia*, Laterza, Roma-Bari, 1992.

SIRONI V. A., *Ospedali e medicinali. Storia del farmacista ospedaliero*, Laterza, Roma-Bari, 2007

SIRONI V. A., *Breve storia della farmacologia*, in *Farmacologia generale e molecolare* (a cura di F. Clementi, G. Fumagalli, Edra, Milano 2018, pp. 11-21.

